

# Een epidemiologisch onderzoek naar de sterfte en de kankerincidentie bij Nederlandse laboratoriummedewerkers

Afstudeerverslag Master Milieu-natuurwetenschappen  
Open Universiteit van Frans W. Roza  
april 2008

# Inhoudsopgave

<b>Voorwoord .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Samenvatting (incl. summary).....</b>	<b>5</b>
<b>2. Inleiding, probleem- en vraagstelling.....</b>	<b>8</b>
2.1 Stand van zaken wetenschappelijk onderzoek .....	8
2.2 Vraagstelling.....	9
2.3 Belang van het onderzoek.....	10
<b>3. Onderzoeksmethoden .....</b>	<b>11</b>
3.1 Literatuurstudie .....	11
3.2 Enquêtes onder laboratoriumpersoneel en controlegroep .....	11
3.2.1 Enquête onder cohortleden .....	11
3.2.2 Enquête onder laboratoriumhoofden .....	12
3.3 Epidemiologisch onderzoek.....	13
3.3.1 Onderzoekspopulatie .....	13
3.3.2 Dataverzameling.....	13
3.3.2.1 Bewerking van de oorspronkelijke data.....	14
3.3.2.2 CBG-koppeling.....	15
3.3.2.3 Koppeling met Nederlandse Kankerregistratie .....	15
3.3.3 Persoonsjarenanalyse.....	16
<b>4. Kanker en carcinogenese .....</b>	<b>18</b>
4.1 Wat is kanker? .....	18
4.2 Carcinogenese.....	19
4.2.1 Chemische agentia.....	20
4.2.1.1 Genotoxische chemische agentia .....	20
4.2.1.2 Niet-genotoxische chemische agentia .....	21
4.2.2 Radioactieve agentia en UV-straling .....	22
4.2.3 Biologische agentia.....	22
<b>5. Carcinogene agentia in het laboratorium .....</b>	<b>24</b>
5.1 Agentiegebruik in het biologisch researchlaboratorium.....	24
5.1.1 Chemische agentia.....	24
5.1.1.1 Resultaten medewerkerenquête.....	25
5.1.1.2 Resultaten enquête onder laboratoriumhoofden.....	27
5.1.1.3 Resultaten literatuurstudie .....	28
5.1.1.4 Discussie resultaten enquêtes.....	29
5.1.2 Radioactieve agentia.....	29
5.1.2.1 Resultaten enquêtes.....	29
5.1.2.2 Discussie resultaten enquêtes.....	30
5.1.3 Biologische agentia.....	31
5.1.3.1 Resultaten enquêtes.....	31
5.1.3.2 Discussie resultaten enquêtes.....	32
5.2 Blootstellingroutes.....	32
5.3 Veiligheidsmaatregelen.....	34
5.3.1 Resultaten enquêtes .....	34
5.3.2 Discussie resultaten enquêtes .....	37
5.4 Aanwijzingen dat labmedewerkers worden blootgesteld aan carcinogene agentia .....	38
5.5 Conclusies m.b.t. de blootstelling aan carcinogene agentia in het laboratorium .....	39

<b>6. Epidemiologisch onderzoek naar de risico's van beroepsmatige blootstelling aan carcinogene agentia (literatuurstudie) .....</b>	<b>41</b>
<b>6.1 Voorbeelden van epidemiologisch onderzoek naar de risico's van beroepsmatige blootstelling.....</b>	<b>41</b>
<b>6.2 Epidemiologisch onderzoek naar de blootstelling van laboratoriummedewerkers .....</b>	<b>42</b>
6.2.1. Reviewonderzoek Rachet B <i>et al.</i> (2000) .....	43
6.2.2 Na 2000 verschenen publicaties .....	43
6.2.2.1 Finse laboratoriummedewerkers .....	43
6.2.2.2 Zweedse laboratoriummedewerkers .....	44
6.2.2.3 Israëlische laboratoriummedewerkers.....	45
6.2.2.4 Nederlandse laboratoriummedewerkers.....	46
6.2.2.5 Franse laboratoriummedewerkers.....	47
<b>6.3 Conclusies .....</b>	<b>48</b>
<b>7. Epidemiologisch onderzoek naar de risico's van beroepsmatige blootstelling van laboratoriummedewerkers aan carcinogene agentia (resultaten onderzoek NKI).....</b>	<b>49</b>
<b>7.1 Bestandskenmerken en vitale status.....</b>	<b>50</b>
<b>7.2 Onderzoek naar totale overall sterfte.....</b>	<b>51</b>
<b>7.3 Onderzoek naar de incidentie van specifieke vormen van kanker .....</b>	<b>54</b>
<b>8. Discussie epidemiologisch onderzoek.....</b>	<b>60</b>
<b>8.1 Alle kankersoorten.....</b>	<b>60</b>
<b>8.2 Specifieke kankersoorten .....</b>	<b>61</b>
8.2.1 Pancreaskanker .....	61
8.2.2 Non-Hodgkin's lymfoom .....	61
8.2.3 Maligne hersentumoren .....	62
8.2.4 Longkanker.....	62
8.2.5 Borstkanker.....	63
8.2.6 Leverkanker.....	64
8.2.7 Sarcomen ( <i>soft tissue</i> ).....	65
8.2.8 Overige .....	66
<b>8.3 Sterkte/ zwakte analyse .....</b>	<b>67</b>
<b>9. Conclusies en aanbevelingen voor verder onderzoek .....</b>	<b>69</b>
<b>10. Literatuur.....</b>	<b>71</b>
<b>BIJLAGE 1: Conversietabel morfologiecodes .....</b>	<b>74</b>

## Voorwoord

Ter afronding van de masterstudie Milieu-natuurwetenschappen van de Open Universiteit heb ik in de maanden juli t/m december 2007 een epidemiologisch afstudeeronderzoek verricht bij het Nederlands Kanker Instituut – Antoni Van Leeuwenhoek Ziekenhuis (NKI-AVL) te Amsterdam. Dit gebeurde in samenwerking met medestudente mw. Marijke W.I. Scholten BSc op de afdeling PSOE (Psychosociaal Onderzoek en Epidemiologie). Het onderzoek is vanuit het NKI begeleid door mw. prof. dr. ir. Floor E. van Leeuwen en mw. Thea Mooij MSc. Het eindonderzoek behelst een evaluatie van het kankerrisico bij laboratoriummedewerkers. Het betrof een lange termijn *follow-up* van een cohort dat in de jaren '90 door het NKI voor dit doel is bijeengebracht. Bij het NKI is het onderzoek bekend onder de naam BRW 2007 (*Biology Research Workers*).

Dit afstudeerverslag is de weerslag van het uitgevoerde epidemiologische onderzoek. Op verzoek van de Open Universiteit werden de onderzoeksvragen gesplitst. De twee verslagen tezamen geven een compleet beeld van het uitgevoerde onderzoek. De verdeling is als volgt: het onderhavige afstudeerverslag behandelt het kankerrisico van de laboratoriummedewerkers in vergelijking met de Nederlandse bevolking. Het afstudeerverslag van Marijke Scholten vergelijkt het kankerrisico van laboratoriummedewerkers met de interne controlegroep.

Ik ben Marijke Scholten zeer erkentelijk voor de goede en inspirerende samenwerking. De NKI-begeleiders Floor van Leeuwen en Thea Mooij wil ik hartelijk bedanken voor de professionele begeleiding. Ook andere medewerkers van de afdeling PSOE bleken zeer deskundig en behulpzaam te zijn. Tevens wil ik de beide begeleiders van de Open Universiteit, mw. dr. ir. Lily Fredrix en dhr. dr. Raymond Niesink, hartelijk bedanken voor hun inbreng.

April 2008,  
Frans Roza

# 1. Samenvatting (incl. *summary*)

## Geschiedenis

Het Nederlands Kanker Instituut (NKI) verrichtte rond 1997 een retrospectief vervolgonderzoek om de kankersterfte te analyseren onder personeelsleden van Nederlandse biologische researchlaboratoria. De sterftegevallen in het cohort werden geanalyseerd voor de periode 1960-1995 (gemiddelde *follow-up* duur: 16,5 jaar). De resultaten van het onderzoek werden gepubliceerd (Barneveld TA van *et al.*, 2004).

## Doel

Er vond een update plaats van het oorspronkelijke NKI onderzoek om de sterfte en de kankerincidentie onder laboratoriummedewerkers te bestuderen. Daarnaast werd vastgesteld aan welke (mogelijk) kankerverwekkende agentia laboratoriummedewerkers worden blootgesteld en aan welke agentia de grootste risico's zijn verbonden. Tenslotte werd onderzocht wat er bekend is over de blootstelling aan de belangrijkste in laboratoria gehanteerde agentia en het ontstaan van diverse soorten kanker (carcinogenese).

## Methoden

Voor het epidemiologisch onderzoek werden vier werkhypothesen opgesteld. Gebaseerd op de wetenschappelijke literatuur werd verondersteld dat laboratoriummedewerkers een verhoogd risico lopen op pancreaskanker, maligne hersentumoren, non-Hodgkin's lymfoom en longkanker. Vervolgens werd een retrospectieve vervolgstudie uitgevoerd waarbij de kankerincidenties binnen de twee cohorten (de laboratoriummedewerkers en een controlegroep) in de periode 1990-2003 werden geanalyseerd (de gemiddelde *follow-up* duur bedroeg 25,4 jaar). Tevens werd de totale sterfte voor de jaren 1995-2006 vastgesteld in beide cohorten. Standardized Incidence Ratio's (SIRs) en Standardized Mortality Ratio's (SMRs) werden berekend, inclusief 95% betrouwbaarheidsintervallen. De blootstelling aan carcinogene agentia in het laboratorium werd kwalitatief beoordeeld aan de hand van enquêtes die het NKI in 1997 had gehouden. Het carcinogenese proces in relatie tot de blootstelling in laboratoria werd bestudeerd m.b.v. wetenschappelijke literatuur.

## Resultaten

De totale kankerincidentie bij mannen lag voor zowel laboratoriummedewerkers (SIR 0,8; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,7-1,0) als controlegroep (SIR 0,9; 95% BI 0,7-1,1) lager dan de incidentie van de Nederlandse bevolking. Voor vrouwen waren de SIRs licht verhoogd: (laboratoriummedewerkers: SIR 1,1; 95% BI 0,9-1,3; controlegroep: SIR 1,2; 95% BI 0,9-1,5). In vergelijking met de controlegroep werden voor mannelijke laboratoriummedewerkers hogere SIRs gevonden voor leverkanker (laboratoriummedewerkers: SIR 1,8; 95% BI 0,4-5,3; controlegroep: SIR 0,0; 95% BI 0,0-7,1), longkanker (laboratoriummedewerkers: SIR 0,8; 95% BI 0,6-1,0; controlegroep: SIR 0,5; 95% BI 0,2-0,9) en leukemie (laboratoriummedewerkers: SIR 1,5; 95% BI 0,7-2,7; controlegroep: SIR 0,5; 95% BI 0,0-2,6).

Significant verhoogde SIRs werden gevonden bij vrouwelijke laboratoriummedewerkers voor leverkanker (SIR 8,8; 95% BI: 2,4-22,6), kanker van de huid, niet-melanoom (SIR 2,3; 95% BI 1,2-4,0), borstkanker (SIR 1,3; 95% BI 1,1-1,6) en kanker van de ureter (SIR 13,1; 95% BI 1,6-47,2). Er werden 5 gevallen van leverkanker gevonden onder schoonmakers/ spoelers bij één van de deelnemende instituten (1 man, 4 vrouwen).

Voor weke delen kanker (sarcoma) werd een verhoogd risico gevonden voor de totale groep laboratoriummedewerkers: SIR 2,4 (95% BI: 1,1-4,5).

Bij het sterfteonderzoek bleek dat beide cohorten een lagere sterfte vertonen dan de Nederlandse bevolking. De (niet-significante) verschillen in sterfte tussen laboratoriummedewerkers en controlegroep zijn in de loop der tijd afgenomen.

Uit de resultaten van de gehouden enquêtes blijkt dat laboratoriummedewerkers een grote verscheidenheid aan chemische, biologische en radioactieve agentia hanteren. Met behulp van de IARC classificatie zijn de gevaarlijkste carcinogene agentia geïdentificeerd.

### **Conclusies**

Het onderzoek leidt niet tot de conclusie dat er grote risico's verbonden zijn met laboratoriumwerk. De werkhypothesen konden niet bevestigd worden omdat geen verhoogde risico's werden gevonden voor pancreaskanker, maligne hersentumoren, non-Hodgkin's lymfoom en longkanker ten opzichte van de Nederlandse bevolking.

De oorzaak van het cluster van 5 leverkanker gevallen zou een hepatitis B of C infectie kunnen zijn. Het is echter mogelijk dat het risico op leverkanker is overschat omdat er bij 4 van de totaal 7 gevallen twijfels zijn aan de diagnose.

In het afsluitende hoofdstuk worden een aantal suggesties gedaan voor toekomstig onderzoek. Eén van de suggesties is, zich bij toekomstig onderzoek meer te concentreren op weke delen kanker (sarcoma). Wellicht is het risico in het verleden onderschat door diagnostische problemen.

## SUMMARY

### History

To examine cancer mortality among persons employed in biology research institutes, the NKI undertook around 1997 a historical cohort study in the Netherlands. The cohort was followed for mortality from 1960 to 1995 (median follow-up time 16.5 years). The results of this cancer mortality investigation were published (Barneveld TA van *et al.*, 2004).

### Objective

To investigate cancer incidence among laboratory workers, the NKI investigation was updated.

### Methods

Four a priori hypotheses were made: based on scientific literature elevated risks were presumed for pancreatic cancer, brain tumours, non-Hodgkin's lymphoma and lung cancer. A historical cohort study was performed. The cohorts (the laboratory workers and an internal reference group) were followed for cancer incidence from 1990 up to 2003 (median follow-up time 25.4 years). Standardized Incidence Ratios (SIRs) were calculated. Also, the exposure to carcinogenic agents of the laboratory workers was assessed (qualitatively), using the results of questionnaires from the workers collected by NKI in 1997.

A comparison was made of the mortality (all causes) 1961-2006 with de Dutch population.

### Results

For men the total number of cancer cases was lower than expected in both laboratory (SIR 0.8; 95% CI 0.7-1.0) and non-laboratory personnel (SIR 0.9; 95% CI 0.7-1.1). For woman slightly increased SIRs for all cancers were calculated (laboratory workers: SIR 1.1; 95% CI 0.9-1.3; non-laboratory workers: SIR 1.2; 95% CI 0.9-1.5).

For man laboratory workers higher SIRs were found in comparison with non-laboratory personnel for liver cancer ((laboratory workers: SIR 1.8; 95% CI 0.4-5.3; non-laboratory workers: SIR 0.0; 95% CI 0.0-7.1), lung cancer (laboratory workers: SIR 0.8; 95% CI 0.6-1.0; non-laboratory workers: SIR 0.5; 95% CI 0.2-0.9) and leukaemia (laboratory workers: SIR 1.5; 95% CI 0.7-2.7; non-laboratory workers: SIR 0.5; 95% CI 0.0-2.6).

Among female laboratory workers significantly elevated SIRs were found for liver cancer (SIR 8.8; 95% CI 2.4-22.6), skin, non-melanoma (SIR 2.3; 95% CI 1.2-4.0), breast cancer (SIR 1.3; 95% CI 1.1-1.6) and ureter (SIR 13.1; 95% CI 1.6-47.2).

There were five cases of liver cancer in cleaners, employed in one institute (1 male, 4 female).

An increased risk for soft tissue (sarcoma) was noted for the total laboratory group: SIR 2.4 (95% CI: 1.1-4.5).

The results of the questionnaires showed that laboratory workers are handling a great variety of chemical, biological and radioactive carcinogenic agents.

The mortality (all causes) of both laboratory and non-laboratory personnel was lower than expected.

### Conclusions

Overall, this study suggest no major increased cancer risks regarding biological research laboratory work. The hypotheses were not confirmed because no increase of risks of pancreatic cancer, brain tumours, non-Hodgkin's lymphoma and lung cancer were found.

The cause of the cluster of five liver cancer cases could be an infection source of hepatitis B or C. It is possible that the risk of liver cancer is overestimated, because there is room for doubt concerning the diagnoses of primary liver tumours of four (of total seven) cases.

One of the suggestions for future research is to focus on soft tissue sarcoma. Because of diagnostic difficulties the risk of soft tissue may have been underestimated in the past.

## 2. Inleiding, probleem- en vraagstelling

Laboratoriummedewerkers worden blootgesteld aan een groot scala potentieel gevaarlijke agentia: chemische stoffen (oplosmiddelen, hormonen, zware metalen, etc.), biologisch materiaal (virussen, bacteriën, celculturen, menselijke en dierlijke weefsels, recombinant DNA organismen, etc.) en radioactieve stoffen (radioactieve isotopen, ioniserende straling). In de loop der tijd is de beroepsmatige blootstelling van laboratoriummedewerkers verminderd door de steeds verder aangescherpte veiligheidsmaatregelen. Door de snelle ontwikkeling van de technologie is echter het aantal gehanteerde agentia in laboratoria fors gestegen (Rachet B *et al.*, 2000). In vergelijking met medewerkers in de chemische industrie staan de labmedewerkers dus bloot aan een veel grotere variabiliteit van risicovolle agentia en soms “nieuwere” stoffen waar minder over bekend is, doch waarschijnlijk ligt het niveau van de blootstelling lager. Door de enorme diversiteit van gehanteerde agentia is het moeilijk om goed zicht op het probleem te krijgen en het maakt het doen van epidemiologisch onderzoek er ook niet gemakkelijker op.

Een belangrijke vraag is of laboratoriummedewerkers door hun beroepsmatige omgang met risicovolle agentia een verhoogd risico op kanker hebben. Dit wordt mede ingegeven doordat in de 80-er jaren in verscheidene onderzoeksinstituten clusters van kankergevallen werden waargenomen. Zo beschrijft het artikel van Rutty *et al.* (1991) een cluster van drie gevallen van kwaadaardige hersentumoren bij medewerkers van één ziekenhuislaboratorium in Zuid Oost Engeland.

In paragraaf 2.1 van dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de huidige wetenschappelijke kennis over de beroepsmatige risico's van laboratoriummedewerkers. Vervolgens zullen in paragraaf 2.2 de onderzoeksvragen behandeld worden. In paragraaf 2.3 wordt ingegaan op het belang van het onderzoek.

### 2.1 Stand van zaken wetenschappelijk onderzoek

Rachet B *et al.* (2000) hebben 45 publicaties bestudeerd over epidemiologisch onderzoek naar het kankerrisico bij medewerkers van biologische onderzoekscentra. Uit veel beschikbare onderzoeken blijkt, dat het totale kankerrisico van laboratoriummedewerkers laag ligt ten opzichte van de algemene bevolking. Dit wordt veroorzaakt door het zogenaamde *healthy worker effect*: werkenden zijn gezonder dan inactieven. Bij de labmedewerkers wordt dit effect nog versterkt door de sociaal-economische verschillen met de bevolking. Roken en alcoholconsumptie liggen bij deze groep lager dan gemiddeld, waardoor hart- en vaatzieken en ziekten van de ademhalingsorganen (inclusief longkanker) minder vaak voorkomen.

In hun overzichtsartikel concluderen Rachet B *et al.* (2000) dat niet uitgesloten kan worden dat voor de volgende vormen van kanker er wél een verhoogd risico bij labmedewerkers aanwezig is: alvleesklier (pancreas), non-Hodgkin's lymfoom en kwaadaardige hersentumoren.

Een minpunt van de beschikbare onderzoeken is, dat de statistische “power” steeds laag ligt. Statistisch significant verhoogde risico's zijn steeds gebaseerd op kleine aantallen zieken of overledenen. Doordat vrijwel alle onderzoeken het risico van labmedewerkers vergelijken met dat van de bevolking, wordt het beeld vertekend door versturende variabelen, zogenaamde *confounders*. Uit enkele onderzoeken bleek bijvoorbeeld, dat vrouwelijke laboratoriummedewerkers een verhoogd risico op borstkanker vertoonden; Rachet B *et al.* merken echter op, dat er aanzienlijke verschillen kunnen voorkomen tussen de vergeleken groepen, zoals het gemiddeld aantal kinderen van de vrouwen, de leeftijd bij de geboorte van het eerste kind, etc. Deze factoren beïnvloeden sterk het risico.

Bij sommige onderzoeken is waarschijnlijk misclassificatie opgetreden, bijvoorbeeld bij de gepubliceerde gegevens over botkanker, waar metastasen op afstand mogelijk zijn aangezien voor primaire tumoren. Bij een aantal onderzoeken is uitgegaan van sterftegegevens in plaats van de incidentie van kanker; Rachet B *et al.* merken op, dat de doodsoorzaken, vermeld op overlijdensakten



niet voor alle vormen van kanker betrouwbaar zijn. Dit geldt o.a. voor pancreaskanker en maligne hersentumoren. Geen enkele studie kon een kwantitatieve beoordeling van de blootstelling van laboratoriummedewerkers geven. Bij veel onderzoeken ontbraken zelfs de gegevens over de blootstelling aan de diverse agentia volledig.

In 2004 heeft het NKI een artikel gepubliceerd over de sterfte door kanker bij laboratoriummedewerkers in een aantal (biologische) onderzoeksinstituten in Nederland (Barneveld TA van *et al.*, 2004). Daarbij is een vergelijking gemaakt van de kankersterfte onder laboratoriummedewerkers met de Nederlandse bevolking en tevens met een controlegroep. De blootgestelde groep bestond uit 7.307 personen die tussen 1 januari 1960 en 31 december 1992 minimaal een jaar werkzaam waren in één van de volgende vier researchlaboratoria: NKI, RIVM en de universiteiten van Wageningen en Leiden. De controlegroep bestond uit een zoveel mogelijk vergelijkbare groep medewerkers van de betrokken onderzoeksinstituten, die echter geen laboratoriumwerk verrichtten. Het aantal medewerkers in de controlegroep bedroeg 2.404. Het betrof een retrospectief vervolgonderzoek, waarbij de *follow-up* periode liep van 1 januari 1960 tot 1 januari 1995.

In vergelijking met de algemene bevolking bleek zowel de totale sterfte als de sterfte door kanker bij labmedewerkers lager te liggen. Voor mannen lag de SMR (*Standardized Mortality Ratio*) op 0,8 voor kankersterfte en voor vrouwen op 0,7. Echter, vergeleken met de controlegroep bleek het kankersterfterisico licht verhoogd, het relatieve risico bedroeg 1,3. Het gevonden verschil was echter niet significant (de 1 lag in het 95% betrouwbaarheidsinterval). Van Barneveld *et al.* vonden geen verhoogd sterfterisico voor de vormen van kanker waar Rachet B *et al.* (2000) op grond van hun onderzoek een mogelijk verhoogd risico verwachten, zoals alvleesklierkanker en kwaadaardige hersentumoren. Verrassend is het door Van Barneveld *et al.* gevonden verhoogde sterfterisico door longkanker bij mannelijke labmedewerkers; het relatieve risico bedroeg 2,5 (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,0-6,3). Onderzocht is, of het verhoogde risico verklaard kon worden door andere rookgewoonten van de indexgroep (de labmedewerkers), maar dat was niet het geval.

## 2.2 Vraagstelling

Dit afstudeeronderzoek borduurt voort op het onderzoek van Van Barneveld *et al.* bij het NKI, waarbij de *follow-up* periode is uitgebreid en de bestanden zijn geactualiseerd. In tegenstelling tot Van Barneveld *et al.* is niet de sterfte door kanker bepaald, maar de kankerincidentie. Het voordeel daarvan is dat er meer gevallen geobserveerd worden. Doordat incidenties eerder optreden dan sterfte is er sneller een mogelijk effect te constateren. Naast de kankerincidentie kon de totale sterfte (alle oorzaken, dus inclusief kanker) in de bestanden worden vastgesteld.

De centrale vraagstelling van het afstudeeronderzoek is:

- Hebben laboratoriummedewerkers door hun beroepsmatige omgang met risicovolle stoffen (en andere agentia) een verhoogd risico op kanker?

De specifieke onderzoeksvragen zijn:

1. Aan welke (mogelijk) kankerverwekkende agentia worden (biologische) laboratoriummedewerkers blootgesteld? Aan welke in laboratoria gehanteerde agentia zijn de grootste risico's verbonden?
2. Wat is er bekend over de blootstelling aan de belangrijkste in laboratoria gehanteerde agentia en het ontstaan van diverse soorten kanker?
3. Hoe verhoudt de totale sterfte (alle oorzaken) van de indexgroep en controlegroep in de periode 01.01.1995 t/m 31.12.2006 zich ten opzichte van de bevolkingssterfte? Is de totale sterfte van de indexgroep afwijkend van de sterfte in de controlegroep? Komen de berekende SMRs (alle doodsoorzaken) voor mannen en vrouwen overeen met de bij het vorige onderzoek gevonden SMRs voor de follow-up periode tot 01.01.1995 (Barneveld TA van *et al.*, 2004)?
4. Hoe verhoudt de kankerincidentie (gesplitst naar soort kanker, geslacht, geboortecohort en duur follow-up) bij laboratoriummedewerkers in Nederland zich ten opzichte van de kankerincidentie bij de Nederlandse bevolking?

5. Hoe verhoudt de kankerincidentie (gesplitst naar soort kanker, geslacht, geboortecohort en duur follow-up) bij de personen van de controlegroep zich ten opzichte van de kankerincidentie bij de Nederlandse bevolking?
6. Komen de uitkomsten van het uitgevoerde epidemiologische onderzoek naar de kankerincidentie bij Nederlandse laboratoriummedewerkers en de controlegroep (gesplitst naar soort kanker) overeen met het eerder door het NKI gepubliceerde onderzoek naar de kankersterfte in dezelfde groepen (Barneveld TA van *et al.*, 2004)?
7. Komen de uitkomsten van het uitgevoerde epidemiologische onderzoek naar de kankerincidentie bij Nederlandse laboratoriummedewerkers overeen met de onderzoeksresultaten van soortgelijke studies bij laboratoriumpersoneel in het buitenland?

### Werkhypothesen

Bij het epidemiologisch onderzoek (bovenstaande vragen 4 en 5) zullen door de vele uitsplitsingen veel vergelijkingen ontstaan, met als gevolg 5% fout positieve resultaten. Dit wordt ondervangen door te focussen op tumorsoorten waarvoor volgens de literatuur (mogelijk) een verhoogd risico voor laboratoriummedewerkers bestaat, te weten: alvleesklier (pancreas), non-Hodgkin's lymfoom, kwaadaardige hersentumoren en longkanker (Rachet B *et al.* (2000), Barneveld TA van *et al.*, (2004)).

Voor elk van de vier genoemde kankersoorten luidt de werkhypothese dat laboratoriummedewerkers een verhoogde incidentie vertonen.

Mochten bij het epidemiologisch onderzoek opmerkelijke uitkomsten verkregen worden bij de overige vormen van kanker, dan zal worden onderzocht of er een plausibel verband bestaat met de beroepsmatige blootstelling van laboratoriummedewerkers.

### **2.3 Belang van het onderzoek**

De vraag of laboratoriummedewerkers door de blootstelling aan potentieel gevaarlijke agentia in hun arbeidsomgeving een verhoogd risico op kanker lopen, is nog niet definitief beantwoord. Het is niet zeker dat de labmedewerkers geen beroepsmatig risico op kanker lopen. Zoals hierboven vermeld, blijkt uit het artikel van Rachet B *et al.* (2000) dat er mogelijk een verhoogd risico bij labmedewerkers aanwezig is voor een beperkt aantal soorten kanker.

Gezien de lange latentietijd van kanker is het uitbreiden van de *follow-up* periode zeer belangrijk om eventuele significant verhoogde risico's op te sporen. Dit blijkt ook uit recent Israëlish onderzoek (Shaham J *et al.*, 2003a), waarbij de SIR (*Standardised Incident Ratio*) voor alle kankersoorten bij laboratoriummedewerkers alleen significant verhoogd was indien gerekend werd met een *follow-up* duur van 20 jaar. Sommige blootstellingen (DNA recombinant werk) vinden pas plaats sinds de jaren '80 zodat de latentieperiode bij het oorspronkelijke NKI onderzoek veel te kort was om eventuele risico's hiervan op te sporen.

Onderzoek naar de kankerincidentie heeft in vergelijking met het eerder bij het NKI uitgevoerde onderzoek naar de sterfte de volgende voordelen:

- in aantallen gemeten is de incidentie aanzienlijk groter dan de sterfte, zodat de statistische *power* van het onderzoek wordt verhoogd;
- de classificatie (diagnose) is betrouwbaarder, afhankelijk van het soort kanker (zie Rachet B *et al.* (2000));
- incidenties vinden eerder plaats dan sterfte, zodat er sneller een mogelijk effect geconstateerd wordt.

Een grote beperking van veel epidemiologische onderzoeken naar het kankerrisico van laboratoriummedewerkers is het ontbreken van een passende controlegroep. Daardoor kan in veel gevallen alleen maar een vergelijking met de bevolkingscijfers worden gemaakt. Sociaal-economische verschillen tussen het laboratoriumpersoneel en de bevolking verstoren dan de uitkomsten. Voor dit afstudeeronderzoek is een goede controlegroep samengesteld, waardoor sociaal-economische verschillen zo veel mogelijk worden geëlimineerd.

### 3. Onderzoeksmethoden

Voor het onderzoek naar de kankerincidentie bij laboratoriummedewerkers zijn de volgende onderzoeksmethoden gehanteerd:

- Literatuurstudie;
- Enquêtes onder laboratoriumpersoneel;
- Epidemiologisch onderzoek.

De indeling van dit hoofdstuk volgt bovenstaande opsomming. In paragraaf 3.1 wordt ingegaan op de literatuurstudie. De enquêtes worden in paragraaf 3.2 behandeld, terwijl het epidemiologisch onderzoek aan bod komt in paragraaf 3.3.

#### 3.1 Literatuurstudie

Onderzoeksvragen 1 (gedeeltelijk) en 2 werden beantwoord door bestudering van de wetenschappelijke literatuur. Verder werden voor de beantwoording van de onderzoeksvragen 6 en 7 de verkregen resultaten uit het epidemiologisch onderzoek vergeleken met de informatie uit diverse wetenschappelijke artikelen, zoals het oorspronkelijke NKI onderzoek naar de kankersterfte van laboratoriummedewerkers (Barneveld TA van *et al.* (1994)) en buitenlands epidemiologisch onderzoek naar de risico's die laboratoriummedewerkers lopen. Tenslotte is een uitgebreide literatuurlijst opgenomen.

#### 3.2 Enquêtes onder laboratoriumpersoneel en controlegroep

In 1997 heeft het NKI uitgebreide vragenlijsten verstuurd naar 2.536 personen, die deel uitmaakten van het bestand waarmee het NKI destijds het epidemiologisch onderzoek uitvoerde (zowel labmedewerkers als leden van de controlegroep). Daarnaast heeft het NKI in 1997 en 1998 de afdelingshoofden van de bij het onderzoek betrokken laboratoria geïnterviewd (totaal 98). In de volgende twee subparagrafen worden beide enquêtes beschreven. Beide vragenlijsten zijn zeer uitgebreid; slechts een gedeelte van de destijds gestelde vragen werd voor dit onderzoek gebruikt. De resultaten van de enquêtes zijn niet gepubliceerd. Destijds zijn door NKI medewerkers de antwoorden van de respondenten vastgelegd in SPSS-bestanden, die beschikbaar werden gesteld voor dit afstudeeronderzoek. De uitkomsten van de beide enquêtes werden bij dit onderzoek vooral gebruikt om onderzoeksvraag 1 (gedeeltelijk) te beantwoorden. Dit betreft dus de vragen over het gebruik van (carcinogene) agentia door laboratoriummedewerkers alsmede vragen over veilig werken en het opvolgen van de veiligheidsvoorschriften. Daarnaast zijn in dit verslag nog de enquêteresultaten opgenomen met betrekking tot de vragen over roken en zwangerschap.

##### 3.2.1 Enquête onder cohortleden

Het NKI heeft in 1997 vragenlijsten verstuurd naar de medewerkers van de vier betrokken onderzoeksinstituten (NKI, RIVM en de universiteiten van Wageningen en Leiden), vergezeld van een brief met achtergronden van het onderzoek, het doel van de vragenlijst, de privacyvoorwaarden en de procedure van informatieverzameling. In totaal hebben 1630 medewerkers de vragenlijst ingevuld retour gezonden (respons 64,3%): 913 laboratoriummedewerkers en 717 personen die deel uitmaakten van de controlegroep.

De vragenlijst was zeer uitgebreid opgezet. Het doel was *confounders* (verstorende variabelen) en misclassificatie (bijvoorbeeld ten aanzien van de blootstellingduur aan carcinogene agentia) te identificeren. De opbouw van de vragenlijst was als volgt:

1. Algemeen
2. Werk- en arbeidsverleden
3. Laboratoriumwerkzaamheden
4. Alcoholconsumptie
5. Rookgewoonten

6. Zwangerschap
7. Afsluitende vragen

In dit verslag is gebruik gemaakt van de antwoorden van de geënquêteerden bij de onderdelen 3, 5 en 6. Dit behelst vragen over:

- een eigen beoordeling (met een rapportcijfer, dat tussen 1 en 10 ligt) door de labmedewerkers van:
  - hun kennis over de schadelijke effecten van toxische stoffen, infectieuze agentia en radioactieve stoffen (gesplitst naar opleiding en loopbaan);
  - hun vaardigheid om veilig te werken met toxische stoffen, infectieuze agentia en radioactieve stoffen (gesplitst naar opleiding en loopbaan);
  - de eigen veiligheid van werken met chemische stoffen, infectieuze agentia en radioactieve stoffen.
- het gebruik van veiligheidsvoorzieningen door de laboratoriummedewerkers, zoals handschoenen, laboratoriumjassen, zuurkasten, etc.
- de frequentie van het gebruik (dagelijks/ wekelijks/ maandelijks) van een aantal opgesomde agentia door labmedewerkers, onderverdeeld in:
  - alkylerende agentia
  - biologische agentia
  - overige stoffen
  - oplosmiddelen
  - radio-isotopen.

Behalve de gebruiksfrequentie werd tevens gevraagd aan te geven, hoeveel maanden de laboratoriummedewerkers met het betreffende agens hadden gewerkt. De gehele vraag kon voor maximaal twee onderzoeksinstituten worden ingevuld.
- rookgewoonten (voor alle geënquêteerden)
- zwangerschap (voor alle vrouwelijke geënquêteerden).

### 3.2.2 Enquête onder laboratoriumhoofden

Het doel van de enquête onder laboratoriumhoofden was een beeld te krijgen van de blootstellingen in bepaalde laboratoria in de loop der tijd (op groepsniveau). De interviews met de laboratoriumhoofden zijn afgenomen in 1997 en 1998. De gesprekken werden gevoerd aan de hand van een zeer gedetailleerde vragenlijst. In totaal zijn 98 afdelingshoofden geïnterviewd. De gesprekken werden opgenomen met een cassette recorder. De antwoorden van de geënquêteerden werden vastgelegd in een database, zodat met behulp van SPSS analyses konden worden uitgevoerd.

De enquête onder laboratoriumhoofden bestond uit de volgende onderdelen:

1. Algemeen
2. Algemene vragen over de afdeling
3. Vragen over de werkwijze van het personeel
4. Werken met proefdieren en biologische agentia
5. Werkzaamheden op het gebied van virologie
6. Werkzaamheden op het gebied van moleculaire onderzoekstechnieken
7. Gebruik van radioactieve en chemische agentia.

Veel vragen werden onderverdeeld in vier kalenderjaarperioden, namelijk 1960-1969, 1970-1979, 1980-1989 en 1990-1994. De uitkomsten van de enquête onder laboratoriumhoofden zijn in dit verslag alleen als aanvulling op de resultaten van de medewerkerenquête gebruikt. Het gaat om de volgende vragen:

- het gebruik van handschoenen, zuurkasten en handschoencompartimenten door het personeel (onderdeel 3);
- vragen m.b.t. het overtreden van de veiligheidsvoorschriften door het laboratoriumpersoneel:
  - handen wassen met organische oplosmiddelen;
  - roken in de laboratoriumruimten;

- eten en/of drinken in de laboratoriumruimten (onderdeel 3);
- het hanteren in het laboratorium van virussen aan de hand van een lijst, onderverdeeld naar DNA-virussen (8 soorten), humane RNA-virussen (4 soorten) en dierlijke RNA-virussen (17 soorten) (onderdeel 5);
- de gebruiksfrequentie (dagelijks/ wekelijks/ maandelijks) van 13 opgesomde radioisotopen (onderdeel 7);
- het gebruik van chemische agentia aan de hand van een zeer uitgebreide lijst waarbij de indeling werd gevolgd van tabel 5.1. De stoffenlijst bevatte ca. 125 chemische agentia (onderdeel 7).

De geënquêteerden konden de gepresenteerde lijsten van chemische, radioactieve en biologische agentia zonodig verder aanvullen.

### 3.3 Epidemiologisch onderzoek

Het afstudeeronderzoek borduurde voort op het oorspronkelijke onderzoek naar de kankersterfte bij laboratoriummedewerkers van biologische onderzoeksinstituten door het NKI (Barneveld TA van *et al.*, 2004). Dit betrof een retrospectief cohortonderzoek met een *follow-up* periode van 1960 tot en met 1994. Het afstudeeronderzoek richtte zich op de kankerincidentie van de laboratoriummedewerkers en de controlegroep in de periode 01.01.1989 t/m 31.12.2003 (onderzoeksvragen 4 en 5). Verder werd ook de ontwikkeling van de sterfte na 1994 in beide groepen bestudeerd (onderzoeksvraag 3).

Het oorspronkelijke databestand van het NKI bevatte ruim 9.700 personen.

In 3.3.1 wordt de onderzoekspopulatie beschreven. In paragraaf 3.3.2 wordt ingegaan op de oorspronkelijke dataverzameling van het NKI en het updaten van de bestanden voor het afstudeeronderzoek. De techniek van de persoonsjarenanalyse, waarmee de kankerincidentie van een bepaalde populatie kwantitatief vergeleken kan worden met die van de Nederlandse bevolking, wordt toegelicht in paragraaf 3.3.3.

#### 3.3.1 Onderzoekspopulatie

De blootgestelde groep bestond uit 7.307 personen die tussen 1 januari 1960 en 31 december 1992 minimaal een jaar werkzaam waren in één van de vier grote Nederlandse researchlaboratoria (NKI, RIVM en de universiteiten van Wageningen en Leiden). De controlegroep (2.404 personen) bestond uit een zoveel mogelijk vergelijkbare groep medewerkers van de betrokken onderzoeksinstituten, die echter geen laboratoriumwerk verrichtten. Barneveld TA van *et al.* (2004) vermeldde nog, dat ook de medewerkers van twee andere Nederlandse instituten in aanmerking kwamen om in de studie te worden opgenomen. Hiervan is echter afgezien omdat bij één instituut niet kon worden ingestaan voor de compleetheid van de persoonsgegevens, terwijl het andere instituut in reorganisatie verkeerde en wellicht zou gaan sluiten.

Studenten, trainees en tijdelijke onderzoekers werden uitgesloten. Voor de blootgestelde groep zijn alle in aanmerking komende werknemers geselecteerd van faculteiten of afdelingen die betrokken zijn bij laboratoriumonderzoek in de disciplines biologie, moleculaire biologie, genetica, virologie, bacteriologie, biochemie, agronomie en biomedische wetenschappen. De controlegroep is samengesteld uit werknemers die geen labwerk verrichtten, zoals wiskundigen, statistici, economen, psychologen, etc.

De persoonsgegevens van ieder deelnemend instituut werden op volledigheid gecontroleerd door vergelijking met o.a. jaarlijks vervaardigde personeelsoverzichten. De gegevens van participanten die bij meer dan één onderzoeksinstituut hadden gewerkt werden gecombineerd. Deelnemers die zowel labwerk als controlegroepwerkzaamheden hadden verricht, werden ingedeeld bij de blootgestelde groep.

#### 3.3.2 Dataverzameling

De oorspronkelijke dataverzameling van het NKI kwam tot stand aan de hand van de personeelsdossiers van de betrokken onderzoeksinstituten. In het bestand werden o.a. de volgende gegevens vastgelegd: geboortedatum en -plaats, geslacht, opleiding, laatst bekend adres. Tevens

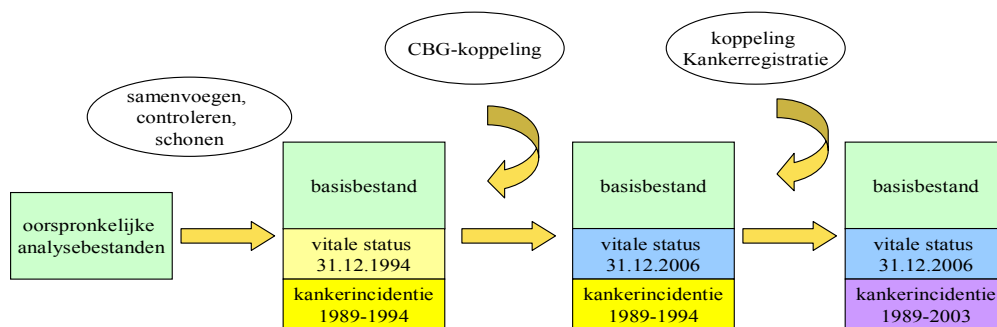
werden per deelnemer een aantal loopbaangegevens verzameld, zoals: datum indiensttreding, ontslagdatum, functie, onderzoeksterrein en werkplek.

Deze gegevens werden voor het onderzoek naar de kankersterfte door het NKI aangevuld met de vitale status per 31.12.1994 (in leven, overleden of geëmigreerd) en de eventuele doodsoorzaak. De vitale status werd verkregen van de Gemeentelijke Basisadministraties of van het CBG (Centraal Bureau voor Genealogie). De doodsoorzaken werden destijds geleverd door het CBS (Centraal Bureau voor de Statistiek). Het NKI heeft ook een koppeling gemaakt met de Nederlandse Kankerregistratie, zodat de kankerincidentie van de periode 01.01.1989 tot en met 31.12.1994 reeds in het bestand is opgenomen.

In afbeelding 3.1 is schematisch weergegeven hoe de update van de oorspronkelijke bestanden heeft plaatsgevonden. In dit proces zijn drie stappen te onderscheiden:

1. Bewerking van de oorspronkelijke data;
2. CBG-koppeling;
3. Koppeling met Nederlandse Kankerregistratie.

Deze drie stappen worden in de volgende subparagrafen besproken.



*Afbeelding 3.1 Het updaten van de oorspronkelijke dataverzameling.*

### 3.3.2.1 Bewerking van de oorspronkelijke data

De oorspronkelijke analysebestanden (in SPSS-format) bevatten een groot aantal variabelen (ca. 100), welke tijdens de analysefase van het oorspronkelijke onderzoek zijn gecreëerd (bijvoorbeeld: alternatieve indeling van opleidingsniveau, leeftijd in het kwadraat, etc.). In het nieuwe basisbestand zijn alle overbodige, afgeleide variabelen verwijderd. Omdat het voor de CBG-koppeling gewenst was te beschikken over de geboorteplaats van de deelnemers, werd besloten de oorspronkelijke database van het NKI-onderzoek te raadplegen. Deze database bevat de complete dataverzameling, doch deze was alleen te benaderen met een gedateerd computerprogramma (genaamd “SIR”), dat nog draaide op een oude PC onder het DOS-besturingssysteem. Met behulp van het “SIR”-programma konden diverse gegevens gecontroleerd worden.

Van drie deelnemers (twee labmedewerkers en een lid van de controlegroep) bleek geen geboortedatum bekend te zijn. Deze personen zijn uit het basisbestand verwijderd.

### 3.3.2.2 CBG-koppeling

Naar het CBG werd een uittreksel van het basisbestand gemaild. Dit bestand bevatte de volgende gegevens:

- NKI-identificatienummer
- geslachtsnaam (inclusief voorletters en voorvoegsel)
- geslacht
- geboortedatum
- geboorteplaats.

De gegevens van de deelnemers die voor 1 januari 1995 waren overleden werden niet naar het CBG gezonden. Het CBG koppelde het aangeleverde bestand met het eigen bestand met alle overlijdensgevallen in Nederland met bovenstaande gegevens als sleutel. Het CBG retourneerde records waarin de oorspronkelijke informatie werd aangevuld met de overlijdensdatum, het aktenummer en de gemeente waar de overlijdensakte werd ingeschreven. De gemelde overlijdensgevallen bestreken de periode van januari 1995 tot en met augustus 2007. Het totaal aantal overlijdensmeldingen bedroeg 775.

Het CBG beschikte niet over informatie over emigratie. Uit het vorige onderzoek was bekend, dat per 01.01.1989 totaal 329 deelnemers waren geëmigreerd. Per 31.12.1994 bedroeg dit aantal 503. In principe eindigt de *follow-up* periode voor de geëmigreerde deelnemers op de emigratiedatum, aangezien daarna voor deze mensen geen meldingen van overlijden of kankerincidentie meer zijn te verwachten. Voor drie geëmigreerde deelnemers is wel het overlijden gemeld, terwijl bij zes geëmigreerde deelnemers kankerincidenties (waaronder één van de drie overledenen) zijn gemeld. Deze personen zijn bij het onderzoek meegenomen alsof zij tot de incidentie- of overlijdensdatum werden gevolgd.

### 3.3.2.3 Koppeling met Nederlandse Kankerregistratie

Sinds 1989 verzamelt de Nederlandse Kankerregistratie gegevens van kankerpatiënten, zoals tumorsoort, diagnosedatum en stadium. Alleen primaire tumoren worden geregistreerd (geen metastasen). De Nederlandse Kankerregistratie is samengesteld uit gegevens die door de integrale kankercentra in hun regio's worden verzameld.

De Kankerregistratie verleende toestemming voor het afstudeeronderzoek en leverde eind oktober 2007 een incidentiebestand. De koppeling is tot stand gebracht met de sleutel van het oorspronkelijke NKI-onderzoek (naam, geboortedatum, geslacht), die door de Kankerregistratie was bewaard. Van 6 records gaf de Kankerregistratie aan, dat de koppeling onzeker was; deze records zijn buiten beschouwing gelaten.

Het incidentiebestand bevatte alle kankerincidenties van 01.01.1989 tot en met 31.12.2003. Informatie over incidentiegevallen na 2003 was niet beschikbaar. De Kankerregistratie leverde o.a. de volgende informatie:

- NKI-identificatienummer
- regio
- incidentiedatum
- basis voor de diagnose (bijv. alleen klinisch onderzoek, histologisch onderzoek, bevestiging door obductie)
- topografie en lateralisatie (de lokalisatie van de tumor)
- morfologie en differentiatiegraad.

De topografie en morfologie werden door de Kankerregistratie gecodeerd met behulp van de *International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O)*. Aangezien het geleverde incidentiebestand twee versies coderingen bevatte, zijn oude coderingen geconverteerd naar ICD-O versie 3. Hierbij is gebruik gemaakt van een elektronische conversietabel, beschikbaar voor NKI personeel.

De codering volgens ICD-O-3 komt niet geheel overeen met de ICD-10 codering (versie 10 van de *International Classification of Diseases*). Enkele vormen van kanker zijn onder de gebruikte ICD-O classificatie alleen herkenbaar aan de morfologiecode, terwijl er wel een aparte ICD-10 codering bestaat. Een tweede conversie zorgde voor een uniforme codering volgens ICD-10 van alle incidenties (zie tabel B1.1 op bijlage 1).

In de toelichting bij het incidentiebestand gaf de Kankerregistratie aan, dat 96% van de diagnoses bevestigd zijn door histologisch of hematologisch/ cytologisch onderzoek.

Omdat de Nederlandse Kankerregistratie een tumorregistratie is, kunnen van één patiënt meer tumoren in de registratie voorkomen. In het incidentiebestand bevonden zich 582 patiënten met één tumor, 35 patiënten met twee tumoren en 4 personen waarbij drie tumoren waren gediagnosticeerd. Patiënten die voor hun 1<sup>e</sup> kanker behandeld worden met radiotherapie of chemotherapie lopen het risico dat een tweede tumor ontstaat. Dit vindt echter nooit binnen één jaar plaats. Alle patiënten met 2 of 3 tumoren zijn in overleg met de NKI begeleiders beoordeeld om te bezien welke tumoren bij de analyses buiten beschouwing moesten blijven. Uitgangspunt bij de beoordeling was, dat uitgesloten moest worden dat een door therapeutisch handelen ontstane tumor bij de analyses zou worden meegenomen. Het overleg leidde tot de volgende beslisregels:

- (1) beide tumoren zijn gelokaliseerd in hetzelfde orgaan: **1 incidentie**  
tumoren in verschillende organen .... (regel 2 toepassen)
- (2) incidentiedata vallen binnen 1 jaar: **2 incidenties**  
incidentiedata verschillen meer dan 1 jaar ..... (regel 3 toepassen)
- (3) tweede tumor kan niet veroorzaakt zijn door de behandeling van de eerste: **2 incidenties**  
anders: **1 incidentie**.

Indien er van een patiënt tumoren afvielen, dan werd de eerste in de tijd optredende tumor meegenomen. Toepassing van bovenstaande beslisregels leidde tot totaal 631 gevallen, waaronder 10 patiënten met twee tumoren. Uitgesloten werden 33 geregistreerde tumoren.

Bij één deelnemer (ID 20558) is de oorspronkelijke diagnose (C809 - Onbekende primaire tumor) gewijzigd in de diagnose C421 (Beenmerg) die bij obductie werd verkregen, ca. één maand na de incidentiedatum. Bij zes deelnemers (ID's: 20134, 20570, 33459, 33897, 34297 en 42514) lag de incidentiedatum vóór de startdatum *follow-up* (één jaar na indiensttreding). Deze incidenties zijn niet meegeteld bij de analyses.

### 3.3.3 Persoonsjarenanalyse

Evenals het oorspronkelijke onderzoek naar de kankersterfte is het afstudeeronderzoek een retrospectief cohortonderzoek ("follow-up"). Bij het uitvoeren van een cohortonderzoek tracht men één groep mensen te identificeren waarbij een bepaalde karakteristiek (expositie) aanwezig is en tevens een groep mensen waarbij dat niet of in mindere mate het geval is (Vandenbroucke JP, Hofman A (1999)). Voor beide groepen wordt de frequentie van ziekte of van overlijden nagegaan. Daarbij wordt gebruik gemaakt van de persoonsjarenanalyse.

Het doel van de persoonsjarenanalyse is, voor beide groepen de verhouding te bepalen tussen het aantal *geobserveerde* en het aantal *verwachte* incidenties (of overlijdensgevallen), berekend op basis van bevolkingsfrequenties. Dit quotiënt wordt ingeval van sterfte SMR (*Standardized Mortality Ratio*) genoemd, en bij onderzoek naar ziektefrequenties: SIR (*Standardized Incidence Ratio*). De tijd, die iedere persoon onder waarneming ("at risk") is, wordt het aantal persoonsjaren van die deelnemer genoemd. Bij het afstudeeronderzoek naar de kankerincidentie start de follow-up periode voor alle deelnemers op 1 januari 1989, terwijl deze eindigt op 31 december 2003 of bij eerder overlijden, kankerincidentie of emigratie. Voor ieder jaar (eventueel pro-rata) dat een deelnemer "at risk" is wordt met behulp van de incidentiecijfers van de Nederlandse bevolking het aantal verwachte kankerincidenties bepaald. Deze bevolkingsincidentiecijfers zijn afhankelijk van geslacht, leeftijd en een meerjarige periode van kalenderjaren.



De SIR kan berekend worden voor één bepaalde vorm van kanker, maar ook voor een categorie of voor alle kankersoorten tezamen.

De 95% betrouwbaarheidsintervallen werden verkregen door te veronderstellen dat het aantal geobserveerde incidentiegevallen de uitkomst is van een Poissonproces. De Poissonverdeling is een discrete kansverdeling van een bepaald fenomeen, waarbij de kans op dat fenomeen in tijd of ruimte constant is. Hierna volgt een cijfervoorbeeld van het bepalen van het 95% betrouwbaarheidsinterval.

#### *Voorbeeld*

Stel dat het aantal geobserveerde longkankergevallen 15 bedraagt. Het persoonsjarenanalyse programma berekent een hogere verwachtingswaarde voor het aantal longkanker incidenties, namelijk 20. De SIR is gelijk aan:  $15/20 = 0,75$ .

Uitgaande van een Poissonproces met parameter  $\lambda=15$  kan nu berekend worden dat het 95% betrouwbaarheidsinterval voor de SIR gelijk is aan: 0,42-1,24.

De persoonsjarenanalyse berekeningen voor het onderzoek naar de kankerincidentie zijn uitgevoerd met een speciaal door het NKI ontwikkeld *SPSS* (versie 15) computerprogramma. Voor de sterfteberekeningen is zelf een spreadsheet ontwikkeld (*Excel*).

## 4. Kanker en carcinogenese

“Kanker” is de verzamelnaam voor meer dan 100 verschillende ziekten. In de eerste paragraaf van dit theoretische hoofdstuk zullen de gemeenschappelijke kenmerken beschreven worden van deze verzameling ziekten.

De tweede paragraaf gaat in op het ontstaan van kanker (carcinogenese). Laboratoriummedewerkers worden beroepsmatig blootgesteld aan een groot aantal carcinogene chemische, radioactieve en biologische agentia. De gehanteerde modellen waarmee wetenschappers het proces van carcinogenese beschrijven zijn per discipline verschillend. Zo hebben de resultaten van dierexperimenten tot een carcinogenese model geleid, terwijl uit de celbiologie, de moleculaire biologie en de klinische geneeskunde weer drie andere modellen afkomstig zijn (King RJB (2000)). Het “*initiatie-promotie*” model is afgeleid uit de resultaten van dierproeven. Dit model beschrijft de carcinogenese als een proces, waarbij kanker het gevolg is van de blootstelling aan een carcinogeen agens. Volgens de huidige inzichten kan het “*initiatie-promotie*” model het ontstaan van veel voorkomende soorten kanker (zoals darm- en borstkanker) niet goed verklaren (King RJB (2000)). Het model is echter zeer geschikt om te beschrijven hoe kanker ontstaat als gevolg van de (beroepsmatige) blootstelling aan carcinogene agentia. Het “*initiatie-promotie*” model zal dus centraal staan in dit hoofdstuk. Het doel van dit hoofdstuk is, onderzoeksvraag 2 te beantwoorden:

*Wat is er bekend over de blootstelling aan de belangrijkste in laboratoria gehanteerde agentia en het ontstaan van diverse soorten kanker?*

Door de grote verscheidenheid van de in laboratoria gebruikte agentia (zie ook hoofdstuk 5) heeft paragraaf 4.2 over carcinogenese een algemeen karakter.

Tenzij anders vermeld, is de inhoud van dit hoofdstuk gebaseerd op King RJB (2000), *Cancer Biology*. De gegevens in de paragraaf over biologische agentia zijn ontleend aan Cauteren H van *et al.* (1996).

### 4.1 Wat is kanker?

“Kanker” is de verzamelnaam voor meer dan 100 verschillende ziekten. Deze ziekten vertonen een grote verscheidenheid naar plaats van voorkomen in het lichaam, biologisch gedrag, behandeling en prognose. Kanker wordt gekarakteriseerd door ongereguleerde celtgroei die leidt tot invasie van de kankercellen in omliggende weefsels en verspreiding naar andere plaatsen in het lichaam (uitzaaiing of metastase). Goedaardige gezwelts groei kent geen invasie en metastasen.

Veel voorkomende kankersoorten zijn: long-, darm-, maag- en pancreaskanker, leukemie/lymfoom en daarnaast bij mannen, prostaatkanker en bij vrouwen: borstkanker en kanker aan ovarium (eierstok), uterus (baarmoeder) en cervix (baarmoederhals).

Kankercellen onderscheiden zich van de overige cellen in het lichaam doordat zij zich meer autonoom gedragen. Zij reageren niet meer adequaat op groeiregulerende mechanismen, zoals signalen van omliggende cellen. Alle celtypen van het lichaam kunnen kankercellen vormen, doch epitheelcellen zijn het gevoeligste type om te transformeren tot kankercellen.

De meeste kankers ontwikkelen zich na de geboorte door nieuw ontstane fouten in het genetisch materiaal van de lichaamscellen; slechts in een minderheid van de gevallen is het gen defect rechtstreeks overgeërfd. Belangrijk zijn verstoringen van genen die betrokken zijn bij de regulering van de groei en differentiatie van cellen: oncogenen en tumorrepressie genen. Naarmate de kanker zich verder ontwikkelt, verandert het gedrag van de kankercellen (progressie: de differentiatie van de kankercellen vermindert). Dit wordt bijvoorbeeld geïllustreerd door borstkankercellen, die aanvankelijk nog net als gewone lichaamscellen reageren op bepaalde hormonen, doch op den duur die gevoeligheid verliezen.

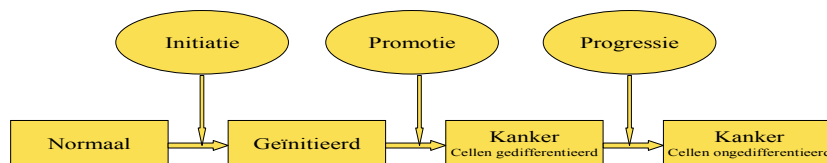
Er bestaan grote geografische verschillen in het voorkomen van de diverse soorten kanker. Zo zijn borst- en prostaatkanker in de Westerse landen de meest voorkomende typen, terwijl in China

maagkanker veel voorkomt. Deze grote verschillen in voorkomen van soorten kanker zijn niet het gevolg van genetische verschillen. Wanneer mensen hun levenswijze en voeding veranderen, dan verandert ook de incidentie van de verschillende kankersoorten. Algemeen wordt dus aangenomen, dat voeding en levensstijl een grote invloed hebben op het ontstaan van kanker. Roken is een zeer belangrijke risicofactor voor longkanker en een aantal andere vormen van kanker. Slechts een klein aantal kankergevallen (schatting: ca. 2%) kan toegeschreven worden aan de beroepsmatige blootstelling aan carcinogene agentia.

## 4.2 Carcinogenese

Wetenschappers hanteren verschillende modellen om het ontstaan van kanker te beschrijven. Het gebruikte model is afhankelijk van de beoefende discipline. King RJB (2000) beschrijft vier modellen, waarvan er één afgeleid is uit de resultaten van dierexperimenten terwijl de andere modellen afkomstig zijn uit de celbiologie, de moleculaire biologie en de klinische geneeskunde.

Het “*initiatie-promotie*” model is afgeleid uit de resultaten van dierproeven (zie afbeelding 4.1). Dit model beschrijft de carcinogenese als een proces, waarbij kanker het gevolg is van de blootstelling aan een carcinogeen agens. In de 18<sup>e</sup> eeuw toonde de chirurg Sir Percival Potts aan dat sommige schoorsteenvegers scrotumkanker opliepen als gevolg van de blootstelling aan roet. Deze ontdekking leidde tot uitgebreide dierexperimenten met chemicaliën. Uit deze experimenten volgde aanvankelijk een onderverdeling van het carcinogenese proces in twee fasen: *initiatie* en *promotie*. De fase “*progressie*” is later nog aan het model toegevoegd (zie afbeelding 4.1).



**Afbeelding 4.1** Het “*initiatie-promotie*” model voor carcinogenese, afgeleid uit dierexperimenten. Naar: King RJB (2000).

Een voorbeeld. Muizen die uitsluitend worden blootgesteld aan de carcinogene initiator DMBA (7,12-dimethylbenz[a]anthraceen) ontwikkelen geen huidkanker. Dit gebeurt wel nadat de muizen een tweede behandeling met de promotor crotonolie krijgen, ook als er verschillende weken tussen de eerste en de tweede behandeling liggen.

Bij de initiatie wordt een covalente binding gevormd tussen een DMBA metabooliet en de guaninebase van het DNA; deze binding wordt een DNA-adduikt genoemd. Bij vermenigvuldiging van de cel wordt de DNA fout doorgegeven aan de dochtercellen. De werkzame stof in crotonolie, TPA (12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetaat) vormt een verbinding met een membraanreceptor, activeert transcriptie van bepaalde genen en verhoogt de celproliferatie. De genetische veranderingen die de initiator teweeg brengt in een enkele cel worden zo door de promotor getransformeerd tot een meercellige tumor. Voor het ontstaan van een tumor zijn echter meer cellulaire veranderingen nodig dan alleen de vermenigvuldiging van geïnitieerde cellen. De promotor alleen kan wel celproliferatie stimuleren, maar geen kanker veroorzaken. Uit dierproeven blijkt verder, dat promotie op verschillende wijzen kan plaatsvinden. Twee gebeurtenissen blijken zeer belangrijk te zijn voor tumorgroei, namelijk gewijzigde celproliferatie en de vorming van nieuwe bloedvaten.

Volgens de huidige inzichten zijn er meer dan drie stappen te onderscheiden in het carcinogenese proces (het zogenaamde “meerstaps”-model, zie Barneveld TA van *et al.* (1994)). Volgens King RJB (2000) heeft het “*initiatie-promotie*” model zeer veel invloed gehad op het denken over het ontstaan van kanker. Door dierproeven zijn zeer veel chemische stoffen onderzocht op hun carcinogene eigenschappen. Onder invloed van dit model zocht men de oorzaak van alle kankergevallen in het voorkomen in het milieu van niet-natuurlijke, carcinogene agentia. Tegenwoordig acht men het echter discutabel of bij het ontstaan van veel voorkomende soorten kanker (zoals darm- en borstkanker) wel sprake is van een initiator. De levenswijze en de voeding blijken zeer belangrijke factoren te zijn bij deze soorten kanker. De visie van de meeste oncologen is, dat de oorzaak bij de meerderheid van de kankergevallen gezocht moet worden in natuurlijke processen, zoals vrije radicaalvorming door metabole processen en endogene hormoonveranderingen.

Voor de verklaring van het ontstaan van kanker door beroepsmatige blootstelling aan carcinogene agentia is het “*initiatie-promotie*” model evenwel zeer geschikt. Tegenwoordig betreft dit maar een minderheid van het aantal kankergevallen, naar schatting slechts 2%. Historische voorbeelden zijn de hoge incidentie van scrotumkanker bij schoorsteenvegers, van blaaskanker bij arbeiders in de rubber- en de kleurstofindustrie en van longkanker bij arbeiders die met chroom werkten. Het model verklaart ook goed het ontstaan van longkanker door de blootstelling aan chemische carcinogenen in tabaksrook.

In het vervolg van dit hoofdstuk wordt achtereenvolgens ingegaan op de carcinogenese door chemische agentia, radioactieve agentia en UV-straling en biologische agentia.

#### **4.2.1 Chemische agentia**

Sinds de ontdekking in de 18<sup>e</sup> eeuw dat roet scrotumkanker in schoorsteenvegers kan veroorzaken is een enorm aantal chemische carcinogene agentia geïdentificeerd. Veel van deze agentia kunnen het DNA aantasten en veranderingen genereren die resulteren in een groeivoordeel van de aangetaste cel. Agentia die de in het DNA vastgelegde erfelijke informatie veranderen worden geclassificeerd als genotoxische agentia. Deze verandering kan direct of indirect via metabolische activering plaatsvinden. De overige agentia die op een andere wijze een carcinogeen effect teweeg brengen worden niet-genotoxisch genoemd.

##### **4.2.1.1 Genotoxische chemische agentia**

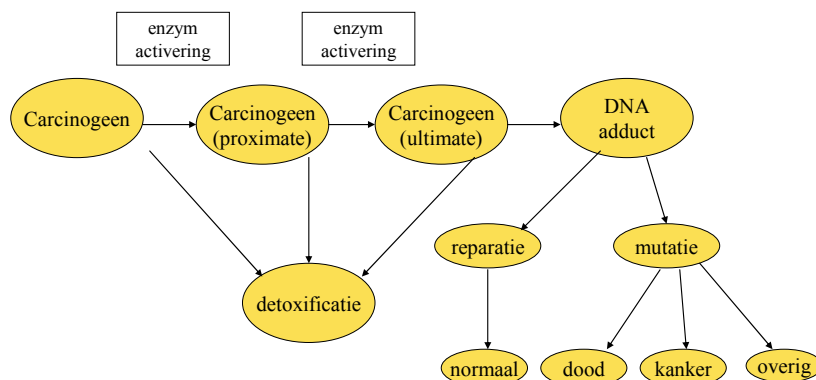
Genotoxische agentia brengen veranderingen teweeg in de erfelijke informatie, die in het DNA is vastgelegd. Dit kan plaatsvinden door mutaties, deleties, inserties en veranderingen in het aantal of de structuur van de chromosomen.

Belangrijke groepen genotoxische verbindingen zijn:

- polycyclische aromatische koolwaterstoffen;
- aromatische aminen;
- nitroaminen;
- overige alkylerende verbindingen.

De genoemde verbindingen hebben electrofiele groepen (of ze worden omgezet in een metaboliet met zo'n groep), die met nucleofiele groepen van het DNA kunnen reageren. Er worden dan covalente DNA-adducten gevormd. DNA is vooral gevoelig voor een aanval van chemische agentia tijdens de synthesefase, als de DNA strengen van elkaar zijn gescheiden. Adducten verstoren de structuur van het DNA waardoor bij de replicatie fouten optreden. Normaal worden DNA fouten gerepareerd, doch als het herstelmechanisme faalt dan treedt een mutatie op. Afhankelijk van de opgetreden mutatie kan dan een kankercel ontstaan. Belangrijk zijn hierbij de genen die betrokken zijn bij celdgroei en -differentiatie. Sommige mutagene verbindingen zijn zeer toxisch, zodat zij de dood van de aangetaste cel veroorzaken. Veel genotoxische agentia moeten eerst geactiveerd worden, bijvoorbeeld door de Cytochroom P450 enzymen. In afbeelding 4.2 is de vorming van een DNA-adduct schematisch weergegeven.

Tabel 4.3 is overgenomen uit Barneveld, TA van *et al.* (1994). In de tabel zijn voor de mens genotoxische stoffen weergegeven. Tevens is aangegeven, welke vorm van kanker geassocieerd is met de betreffende stoffen.



**Afbeelding 4.2** Vorming van een DNA-adduct door een chemisch carcinogeen agens en de gevolgen. Naar: King RJB (2000), gewijzigd.

Carcinogeen	Soort kanker
Aflatoxines	Lever
4-Aminobiphenyl	Blaas
Benzidine	Blaas
Vinylchloride	Lever, hersenen, long, bloed- en lymfesysteem
Cyclofosfamide	Leukemie
Tabaksrook	Long, blaas, nier, slokdarm, strottehoofd
N-nitroso verbindingen	Maag, slokdarm, lever
Ethyleenoxide	Non-Hodgkin lymfoom, leukemie
Melphalan	Leukemie
Chroom(VI) verbindingen	Long

**Tabel 4.3.** Voor de mens carcinogene stoffen met een hoofdzakelijk genotoxisch werkingsmechanisme. Tevens is aangegeven met welke kankersoort(en) de chemische agentia worden geassocieerd. Naar: Barneveld, TA van *et al.* (1994).

#### 4.2.1.2 Niet-genotoxische chemische agentia

Barneveld TA van *et al.* (1994) onderscheidt drie werkingsmechanismen van niet-genotoxische agentia:

- stimulering van de celproliferatie, direct of indirect (de klassieke promotoren);
- veranderingen in de DNA-methylatie;
- overige mechanismen of combinaties.

Van de stoffen tetrachloormethaan en chloroform wordt vermoed dat zij de celproliferatie indirect stimuleren doordat zij weefselcellen doden (cytotoxische verbindingen). Het weefsel tracht zich dan te herstellen door celdeling.

Stoffen die direct de celproliferatie stimuleren worden *mitogenen* genoemd. Van Barneveld noemt o.a.: hormonen en hormoonanalogen, TCDD (2,3,7,8-tetrachloordibenzo-para-dioxine), phenobarbital en phorbol esters. Deze agentia stimuleren de celproliferatie door interactie met bepaalde celreceptoren.

Sommige niet-genotoxische carconogenen verstoren de intercellulaire communicatie, zoals trichloorethyleen, DDT en dieldrin.

De niet-genotoxische agentia die de methylering van DNA wijzigen veranderen niet de primaire structuur van het DNA (de basevolgorde). Vertegenwoordigers van deze groep zijn 5-azacytidine en ethionine.

Barneveld TA van *et al.* (1994) classificeert asbest en andere minerale vezels als de derde categorie niet-genotoxische agentia, aangezien het werkingsmechanisme van asbest nog niet geheel is opgehelderd. Bij deze groep kunnen we ook nog toevoegen de door Cauteren H van *et al.* (1996) vermelde immuunsysteem onderdrukkende agentia. Veel genotoxische stoffen hebben dit als bijeffect. Het carcinogene effect van cyclofosfamide wordt grotendeels aan dit werkingsmechanisme toegeschreven.

#### 4.2.2 Radioactieve agentia en UV-straling

Al meer dan een eeuw is bekend, dat ioniserende straling kanker kan veroorzaken (Friebe A (1902)). King RJB (2000) noemt de volgende soorten ioniserende straling:  $\alpha$ -deeltjes,  $\beta$ -deeltjes,  $\gamma$ -, röntgen- en neutronenstraling. Stoffen die ioniserende straling uitzenden worden radioactief genoemd.

Uraniummijnwerkers vormen een voorbeeld van beroepsmatige blootstelling: tijdens het werken in de mijn ademen zij het radioactieve gas radon-222 in, dat  $\alpha$ -deeltjes uitzendt. Het risico op longkanker is daardoor verhoogd (Roscoe RJ *et al.* (1995)).

Het werkingsmechanisme van ioniserende straling is als volgt. De ioniserende straling bevat veel meer energie dan chemische bindingen, waardoor de bindingen worden verbroken. Veel moleculen in de cel worden hierdoor aangetast, doch de belangrijkste zijn water en DNA. Watermoleculen kunnen onder invloed van ioniserende straling radicalen vormen, die op hun beurt weer het DNA kunnen beschadigen. Daarnaast veroorzaakt ioniserende straling breuken in het DNA, hetgeen vooral deleties en structuurveranderingen oplevert. Het gevoeligste is het DNA gedurende de G<sub>2</sub>/M fasen van de celcyclus<sup>1</sup>.

De totale blootstelling aan ioniserende straling gedurende de gehele levensduur van een mens wordt geschat op 0,1 Gy. Hiervan is ruim 70% afkomstig van natuurlijke bronnen (vooral radon-222). Om een idee van het risico van ioniserende straling te krijgen, volgt hier nog een berekening m.b.t. de omwonenden van de ontplofte kernreactor in Chernobyl. De extra dosis waaraan deze personen zijn blootgesteld is ca. 0,1 Gy. Het voorspelde extra risico op kanker (levenslang) als gevolg van deze blootstelling wordt geraamd op 2%.

UV-straling is veel minder energierijk dan ioniserende straling en dringt daardoor niet zo ver door in weefsels. DNA is vooral gevoelig voor UV-straling tijdens de vroege S fase van de celcyclus.

UV-straling kan huidkanker veroorzaken.

#### 4.2.3 Biologische agentia

Cauteren H van *et al.* (1996) definiëren carcinogene biologische agentia als organismen, die mensen of dieren koloniseren of infecteren waarbij in de gastheer nieuwvormingen ontstaan. De veroorzakers zijn parasitaire wormen, bacteriën, schimmels of virussen.

De parasitaire wormen *Schistosoma mansoni* en *S. haematobium* kunnen bij mensen leverkanker resp. blaaskanker veroorzaken. Bij een infectie van de urineblaas met *Schistosoma haematobium* spelen ook bacteriën een rol. In deze situatie kunnen bacteriën gemakkelijk kolonies vormen in de blaas. Zij synthetiseren verbindingen die na metabole activering carcinogeen zijn, bijvoorbeeld nitrosaminen. Bacteriën kunnen ook op andere plaatsen het lichaam infecteren en carcinogenen produceren. Infecties door schimmels die kanker veroorzaken zijn zeer zeldzaam.

---

<sup>1</sup> De celcyclus bestaat uit vier fasen: de G<sub>1</sub>-fase, de S- of synthesefase, de G<sub>2</sub>-fase en tenslotte de M-fase (mitose of celdeling)

De belangrijkste groep carcinogene agentia vormen de oncogene virussen. Er bestaan twee groepen oncogene retrovirussen (RNA-virussen). De eerste groep beschikt over een oncogen. Normale lichaamscellen bevatten genen die hier zeer op lijken en een lage expressie hebben. Zij zijn verantwoordelijk voor de regulering van de celgroei en -differentiatie. Het retrovirus veroorzaakt kanker door de oncogenen sterk tot expressie te brengen.

De tweede groep oncogene retrovirussen bevat geen oncogenen. Een voorbeeld zijn de AIDS virussen HIV-1 en HIV-2. Deze virussen tasten het immuunsysteem aan.

Behalve de carcinogene RNA-virussen zijn er ook kankerverwekkende DNA-virussen, waartoe bijvoorbeeld het hepatitis B virus, het humaan papilloma virus en het Epstein Barr virus behoren.

## 5. Carcinogene agentia in het laboratorium

Laboratoriummedewerkers worden blootgesteld aan een groot scala potentieel gevaarlijke agentia: chemische stoffen (oplosmiddelen, hormonen, zware metalen, etc.), radioactieve stoffen (radioactieve isotopen, ioniserende straling) en biologisch materiaal (virussen, bacteriën, celculturen, menselijke en dierlijke weefsels, recombinant DNA organismen, etc.). In dit hoofdstuk staat onderzoeksvraag 1 centraal:

*Aan welke (mogelijke) kankerverwekkende agentia worden (biologische) laboratoriummedewerkers blootgesteld? Aan welke in laboratoria gehanteerde agentia zijn de grootste risico's verbonden?*

In 1997 heeft het NKI uitgebreide vragenlijsten verstuurd naar ca. 2.500 personen, die deel uitmaakten van het bestand waarmee het NKI destijds het epidemiologisch onderzoek uitvoerde (zowel labmedewerkers als personen van de controlegroep). Laboratoriummedewerkers konden op de vragenlijst aangeven met welke chemische, radioactieve en biologische agentia zij werkten. De enquêtevragen over het hanteren van agentia zijn door 841 labmedewerkers beantwoord. Ook bevatte de enquête vragen over de veiligheidsvoorzieningen en de mate van veilig werken. Tevens heeft het NKI in 1997 en 1998 de afdelingshoofden van de bij het onderzoek betrokken laboratoria geïnterviewd (totaal 98). Daarbij moest voor een zeer uitgebreide lijst agentia worden aangegeven, of deze in de betreffende laboratoria gebruikt werden in de perioden 1960-1969, 1970-1979, 1980-1989 en 1990-1994. In dit hoofdstuk zullen de uitkomsten m.b.t. het agendiagebruik van de **medewerkerenquête** centraal staan. De uitkomsten van de enquête onder laboratoriumhoofden worden ter aanvulling gebruikt. Behalve de enquête uitkomsten zullen gegevens uit de wetenschappelijke literatuur worden gebruikt.

Het IARC (International Agency for Research on Cancer) publiceert classificaties met betrekking tot de carcinogene eigenschappen van agentia. Op de website van de IARC is een alfabetische lijst beschikbaar (International Agency for Research on Cancer (2007)). Voor de risicobeoordeling zal uitgegaan worden van de meest recente IARC-indeling. De IARC hanteert de volgende classificatie:

Groep 1	: carcinogeen voor de mens
Groep 2A	: waarschijnlijk carcinogeen voor de mens
Groep 2B	: mogelijk carcinogeen voor de mens
Groep 3	: niet te classificeren als carcinogeen voor de mens
Groep 4	: waarschijnlijk niet carcinogeen voor de mens

De indeling van dit hoofdstuk is als volgt. In paragraaf 5.1 wordt ingegaan op de gebruikte agentia in biologische researchlaboratoria, de gebruikte hoeveelheden van de gehanteerde agentia en de carcinogene eigenschappen. In paragraaf 5.2 worden de blootstellingroutes besproken, terwijl in paragraaf 5.3 de veiligheidsmaatregelen in laboratoria behandeld worden. In paragraaf 5.4 zal ingegaan worden op de vraag, of er sprake is van blootstelling van laboratoriummedewerkers aan carcinogene agentia. De slotconclusies staan in paragraaf 5.5.

### 5.1 Agendiagebruik in het biologisch researchlaboratorium

#### 5.1.1 Chemische agentia

In biologische researchlaboratoria wordt een groot aantal verschillende stoffen gebruikt. De vragenlijst die het NKI in 1997/1998 hanteerde bij het afnemen van de interviews met laboratoriumhoofden bevatte ruim 7 pagina's met namen van chemische verbindingen, ca. 125 stuks. Deze lijst was echter niet compleet. Als aanvulling hebben de leidinggevenden nog ruim 400 andere stoffen genoemd die in hun laboratoria werden gebruikt. Vaak beperkte het gebruik van deze extra stoffen zich tot slechts één laboratorium.



Om een indruk te geven van het zeer diverse gebruik van chemische agentia in laboratoria wordt hieronder een overzicht gegeven. Hierbij wordt de indeling in 16 categorieën gevolgd van de NKI vragenlijst voor afdelingshoofden. Bij iedere categorie verbindingen worden enkele voorbeeldstoffen vermeld.

---

## CHEMISCHE AGENTIA

---

Groep verbindingen	Voorbeelden
Koolwaterstoffen	benzeen, toluen
Gehalogeneerde koolwaterstoffen	tetrachloormethaan, chloroform
Zuurstof bevattende oplosmiddelen	ethanol, aceetaldehyde
Stikstof bevattende oplosmiddelen	formamide, nitro-2-propaan
Zwavel bevattende oplosmiddelen	dimethylsulfaat (dms), dimethylsulfoxide (dmso)
Andere oplosmiddelen	hexamethylfosforzuur triamide (hmpt)
Intercalerende agentia	acridine orange, ethidiumbromide, propidiumjodide
Poly-aromatische koolwaterstoffen	benzo(a)anthraceen, benzo(a)pyreen
Alkylerende agentia	acrylamide, aflatoxinen, formaldehyde
Aromatische amines	benzidine, diaminobenzidine
Kleurstoffen	Trypaan blauw, amido zwart
Antibiotica	actinomycine D, chloramfenicol
Cytostatica	Cyclofosfamide, daunomycine
Metalen en metaalzouten	nikkelzouten, methylkwik, cadmium
Hormoonanalogen	oestron, progesteron
Overige stoffen	PCB, DDT, phenobarbital

---

**Tabel 5.1** Indeling chemische agentia in 16 groepen verbindingen met voorbeeldstoffen.

### 5.1.1.1 Resultaten medewerkerenquête

Zoals vermeld in de inleiding heeft het NKI in 1997 vragenlijsten verstuurd naar ca. 2.500 personen, die behoorden tot het cohort van het NKI onderzoek (zowel labmedewerkers als leden van de controlegroep). Laboratoriummedewerkers konden op de vragenlijst aangeven:

- met welke chemische agentia zij werkten;
- hoeveel maanden zij met deze stoffen werkten;
- de frequentie van het gebruik (dagelijks, wekelijks of maandelijks).

Bij de enquête werd een beperkte lijst gehanteerd van 28 (meest carcinogene) chemische agentia. Bij het invullen konden de geënquêteerden zelf nog enige chemische carcinogenen toevoegen. De enquêtevragen over het hanteren van agentia zijn door 841 personen beantwoord. De vragen behoefden alleen beantwoord te worden door de personen, die minimaal 1 jaar praktische laboratoriumervaring hadden.

De geënquêteerde laboratoriummedewerkers hebben in totaal 232 chemische verbindingen vermeld. In tabel 5.2 zijn de chemische agentia vermeld waarmee minimaal 2% van de labmedewerkers op hun werkplek in aanraking kwamen. In de tabel is tevens de IARC classificatie vermeld.

In tabel 5.3 staan de uitkomsten van de medewerkerenquête vermeld ten aanzien van de frequentie van het gebruik van de chemische agentia (dagelijks, wekelijks, maandelijks of minder dan 1 keer per maand) en het gemiddeld aantal maanden, dat men had gewerkt met de betreffende stof op het moment van het invullen van de vragenlijst.

In de tabel zijn de tien meest gebruikte carcinogene chemische agentia weergegeven met IARC classificatie 1-2B. Dit zijn dus de meest risicovolle verbindingen. De gemiddelde ervaring van de labmedewerkers met de vermelde carcinogenen varieert tussen ruim 45 en ruim 62 maanden. Tussen 5% en 17% van de medewerkers gebruikt de chemische agentia dagelijks. Het wekelijks gebruik van de carcinogenen ligt tussen 31% en 49%, terwijl 26% tot 55% van het gebruik maandelijks is. Minder frequent gebruik dan eenmaal per maand komt slechts sporadisch voor.

## Frequent gebruikte chemische agentia: per medewerker

Verbinding	---- gebruikers ----		IARC-indeling
	aantal	percentage	
	n=841		
Formaldehyde	486	57,8%	1
Benzeen	204	24,3%	1
Benzidine	65	7,7%	1
Benzo(a)pyreen	59	7,0%	1
Alkylerende cytostatica	51	6,1%	1 – 3
beta-naftylamine	18	2,1%	1
Acrylamide	389	46,3%	2A
Dimethylsulfaat	105	12,5%	2A
Nitrosamines	63	7,5%	2A – 3
Methylnitrosoguanidine	33	3,9%	2A
Chloroform	536	63,7%	2B
Dichloormethaan	133	15,8%	2B
Tetrachloormethaan	131	15,6%	2B
1,2-dichloorethaan	87	10,3%	2B
Dioxaan	78	9,3%	2B
Hydrazine	44	5,2%	2B
Ethylmethaansulfonaat	34	4,0%	2B
Benzo(a)anthraceen	24	2,9%	2B
Fungiciden	113	13,4%	afh. van verbinding
Insecticiden	69	8,2%	afh. van verbinding
Herbiciden	60	7,1%	afh. van verbinding
Dimethylformamide	185	22,0%	3
Acridine orange	65	7,7%	3
Methyljodide	35	4,2%	3
Fenol	33	3,9%	3
Tolueen	17	2,0%	3
Ethidiumbromide	299	35,6%	niet geklassificeerd
Propidiumjodide	61	7,3%	niet geklassificeerd

**Tabel 5.2** Gebruik chemische agentia door 841 laboratoriummedewerkers. Uitkomsten NKI-enquête 1997. In de tabel is tevens de IARC classificatie vermeld.  
n:aantal laboratoriummedewerkers

## Gebruik carcinogene chemische agentia per labmedewerker

classificatie	Verbinding	aantal maanden gebruikt (gemiddeld)	----- gebruiksfrequentie -----			
			dagelijks	wekelijks	maandelijks	minder dan 1x p.m
IARC 1	Formaldehyde	62,4	16%	42%	41%	2%
	Benzeen	47,7	17%	39%	42%	2%
	Benzidine	42,6	5%	49%	42%	5%
IARC 2A	Acrylamide	61,9	14%	59%	26%	1%
	Dimethylsulfaat	45,5	9%	33%	54%	4%
IARC 2B	Chloroform	61,3	15%	49%	35%	1%
	Dichloormethaan	56,4	17%	36%	42%	5%
	Tetrachloorkoolstof	53,8	9%	31%	55%	5%
	1,2-dichloorethaan	51,1	10%	26%	55%	8%
	Dioxaan	53,3	9%	51%	37%	3%

**Tabel 5.3** Gemiddeld aantal maanden ervaring en frequentie van gebruik van de tien meest gebruikte carcinogene chemische agentia in de onderzochte biologische researchlaboratoria. De verbindingen zijn ingedeeld naar IARC classificatie.

### 5.1.1.2 Resultaten enquête onder laboratoriumhoofden

In 1997/1998 heeft het NKI interviews gehouden met 98 hoofden van de researchlaboratoria van NKI, RIVM en de universiteiten van Leiden en Wageningen. De afdelingshoofden werd gevraagd aan te geven welke stoffen in hun laboratorium werden gebruikt in de perioden 1960-1969, 1970-1979, 1980-1989 en 1990-1994. De gehanteerde lijst bevatte 125 verbindingen.

In tabel 5.4 zijn de meest gebruikte carcinogene chemische agentia vermeld. Alleen die stoffen zijn vermeld die:

- in de periode 1990-1994 minimaal in 8 van de 96 researchlaboratoria (8,3%) gebruikt werden;
- door de IARC worden geclassificeerd met de codering 1, 2A of 2B (International Agency for Research on Cancer (2007)).

Zoals uit tabel 5.4 blijkt, zijn de tien meest gebruikte carcinogene chemische agentia in Nederlandse researchlaboratoria (minimaal in één periode 20% gebruikers onder de laboratoria): formaldehyde, benzeen, acrylamide, chloramfenicol, chloroform, dichloormethaan, Trypaan blauw, hydrazine, dioxaan en tetrachloormethaan. De helft van deze chemische agentia betreft oplosmiddelen. Van de 10 verbindingen zijn er twee ingedeeld als IARC klasse 1, twee als IARC klasse 1A en de overige zes als klasse 2B.

Terwijl de verbindingen formaldehyde, chloroform en Trypaan blauw een vrij stabiel gebruik vertoonden in de periode 1960-1994, werden acrylamide, chloramfenicol, dichloormethaan en hydrazine in een toenemend aantal labs gebruikt. Benzeen werd in steeds minder laboratoria gebruikt: in de 70er jaren werd de stof in 44% van de laboratoria gebruikt, in de 80-er jaren daalde het gebruik

tot 35% en daarna trad een verdere daling in tot 18%. Ook het gebruik van dioxaan en tetrachloormethaan daalde in de loop der tijd.

### Frequent gebruikte carcinogene chemische agentia: per lab

classificatie	verbinding	1960-1969 n=44	1970-1979 n=78	1980-1989 n=97	1990-1994 n=96
IARC 1	Formaldehyde	68%	69%	66%	59%
	Benzeen	36%	44%	35%	18%
	Benzo(a)pyreen	2%	4%	14%	15%
	Cadmium	14%	12%	12%	10%
	Nikkelzouten	7%	6%	10%	9%
	Benzidine	9%	9%	14%	8%
	Arsen	7%	9%	8%	8%
IARC 2A	Acrylamide	16%	37%	47%	49%
	Chloramfenicol	20%	29%	41%	41%
	ortho-toluidine	7%	12%	19%	14%
	PCB	2%	5%	12%	8%
	Dibenzo(a,h)anthraceen	5%	1%	11%	8%
	Dimethylsulfaat (DMS)	5%	10%	12%	9%
IARC 2B	Chloroform	64%	69%	70%	66%
	Dichloormethaan	11%	22%	33%	34%
	Trypaan blauw	32%	29%	34%	33%
	Hydrazine	5%	10%	22%	19%
	Dioxaan	14%	18%	24%	15%
	Propyleenoxide	7%	15%	14%	13%
	Phenobarbital	11%	17%	13%	11%
	Tetrachloormethaan	18%	23%	16%	11%
	Nitrobenzeen	11%	8%	12%	11%
	Aceetaldehyde	11%	17%	14%	9%
	Benzo(a)anthraceen	2%	1%	13%	9%
	EMS	11%	10%	14%	8%
	DDT	7%	9%	9%	8%
	Aceetamide	7%	6%	12%	8%
	Ethylmethaansulfonaat	11%	10%	14%	8%

**Tabel 5.4** Meest gebruikte carcinogene chemische agentia in de betrokken Nederlandse biologische researchlaboratoria in 1960-1994. De verbindingen zijn ingedeeld naar IARC classificatie. Aangegeven is het percentage van de laboratoria waarin de betreffende stof werd gebruikt. n: aantal laboratoria

#### 5.1.1.3 Resultaten literatuurstudie

De meest gebruikte carcinogene chemische agentia in de periode 1979-1988 door Finse laboratoriummedewerkers worden vermeld in Kauppinen e.a. (2003). De gegevens zijn ontleend aan het ASA-register (Finse afkorting, vertaling: *Finnish Register of Workers Exposed to Carcinogens*).

De meest gerapporteerde chemische agentia in Finland zijn: chroom(VI) verbindingen (39% van de labmedewerkers), tetrachloormethaan (24%), cadmium en cadmiumverbindingen (20%), benzeen (19%), chloroform (18%), arseen en arseenverbindingen (15%) en nikkel en nikkelverbindingen (14%). Dit wijkt nogal af van het Nederlandse gebruik van chemische agentia; in 5.1.1.3 wordt hierop nader ingegaan.

Kauppinen e.a. (2003) geven ook indicatieve verbruikshoeveelheden van chemische agentia voor diverse typen laboratoria. Het grootste verbruik betreft de oplosmiddelen. Voor chemische agentia als benzeen, tetrachloormethaan en chloroform moet gedacht worden aan hoeveelheden van 1-10 liter per jaar voor een gemiddeld biologisch research laboratorium met 10 medewerkers. Van benodigde stoffen voor elektronenmicroscopie, zoals 1,2-dichloorethaan, wordt per lab per jaar ca. 500 gram gebruikt. Het gebruik van reagentia (zoals nikkelzouten) is meestal beperkt tot minder dan 100 gram per jaar, terwijl een lab slechts zeer kleine hoeveelheden kleurstoffen (zoals Trypaan blauw, benzidine) verbruikt: 1-10 gram per jaar.

#### 5.1.1.4 Discussie resultaten enquêtes

De in tabel 5.2 vermelde percentages gebruikers komen voor de meest gebruikte chemische agentia met IARC classificatie 1-2B ongeveer overeen met de uitkomsten van de enquête onder afdelingshoofden (zie tabel 5.4). Daarbij moet opgemerkt worden dat de gebruikerspercentages van de stoffen dichloormethaan en hydrazine laag liggen ten opzichte van het aantal laboratoria waarin met deze stoffen wordt gewerkt. Opmerkelijk is verder, dat de volgens tabel 5.4 in veel laboratoria gebruikte stoffen chloramfenicol en Trypaan blauw volgens de laboratoriummedewerkers slechts sporadisch gebruikt worden: chloramfenicol werd slechts eenmaal vermeld, terwijl maar 5 geënquêteerde labmedewerkers aangeven met “kleurstoffen” te werken (Trypaan blauw valt onder deze categorie; het is een celkleurstof). Beide stoffen kwamen niet voor op de lijst met 28 carcinogene chemische agentia in het enquêteformulier, doch de labmedewerkers konden deze stoffen wel aanvullend in hun beantwoording meenemen. Waarschijnlijk hebben veel laboratoriummedewerkers met chloramfenicol en Trypaan blauw gewerkt, doch hebben zij zich bij het invullen van de enquête niet gerealiseerd dat het carcinogenen betrof.

De volgens Kauppinen e.a. (2003) meest gebruikte carcinogene chemische agentia in Finland wijken sterk af van het gebruik door Nederlandse laboratoriummedewerkers. De opvallende verschillen kunnen verklaard worden doordat:

- het Finse ASA register niet het gebruik van alle chemische carcinogenen vastlegt (formaldehyde ontbreekt bijvoorbeeld);
- slechts 10% van het Finse cohort *biologisch* laboratoriumonderzoek verricht, waardoor het gebruik van agentia voor chemisch onderzoek de vermelde percentages sterk beïnvloeden (arseen, cadmium en nikkel worden zeer frequent in analytische laboratoria gebruikt als reagens of standaard);
- voor het schoonmaken van glaswerk in Finse laboratoria zeer frequent een mengsel van zwavelzuur en chroom(VI) verbindingen wordt gehanteerd. Dit gebeurt in Nederland kennelijk met andere stoffen.

#### 5.1.2 Radioactieve agentia

##### 5.1.2.1 Resultaten enquêtes

De resultaten van de medewerkerenquête staan vermeld in tabel 5.5. De tabel toont voor de vijf meest gebruikte radioactieve agentia:

- het percentage labmedewerkers dat de isotopen hanteert;
- het gemiddelde aantal maanden ervaring met de isotopen;
- de frequentie van het gebruik (dagelijks, wekelijks, maandelijks, of minder dan één keer per maand).

Het blijkt, dat radioactieve stoffen vaak gebruikt worden in biologische researchlaboratoria: 14,3% van de medewerkers hanteert  $^{125}\text{I}$ , terwijl 35,9% de isotoop  $^{32}\text{P}$  gebruikt. Een aantal medewerkers

gebruikt meer dan één radioactieve stof. Verder blijkt dat de gemiddelde ervaring met de vermelde isotopen tussen 45,1 en 55,2 maanden ligt. De isotopen worden door de meeste labmedewerkers wekelijks of maandelijks gehanteerd; het dagelijks gebruik van de radioactieve stoffen ligt van 8% tot 16% (per isotoop).

Uit de enquête onder laboratoriumhoofden blijkt eveneens, dat de meest gebruikte radioactieve agentia zijn:  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$  en  $^{125}\text{I}$  (zie tabel 5.6). Het gebruik per isotoop lag in de 90-er jaren tussen 20%-44% van de laboratoria. Tevens blijkt uit de tabel, dat het gebruik van deze isotopen is toegenomen sinds de 60-er jaren. Het gebruik van  $^3\text{H}$  en  $^{14}\text{C}$  is in de periode 1990-1994 enigszins gedaald ten opzichte van de voorgaande periode. Ter aanvulling van de in tabel 5.6 vermelde isotopen hebben de afdelingshoofden nog een aantal zelden gebruikte radioactieve agentia genoemd, zoals  $^{137}\text{Cs}$  en  $^{226}\text{Ra}$ . Verder beschikten enkele laboratoria nog over apparaten die ioniserende straling afgaven, zoals röntgen- en  $\beta$ -straling.

### 5.1.2.2 Discussie resultaten enquêtes

Uit de enquêtes onder labmedewerkers en laboratoriumhoofden blijkt, dat radioactieve agentia veelvuldig in biologische onderzoekslaboratoria worden gehanteerd. De uitkomsten van beide enquêtes komen goed overeen.

Al sinds het begin van de 20<sup>e</sup> eeuw is bekend, dat ioniserende straling kanker kan veroorzaken (Friebe A (1902)), zodat alle genoemde radioactieve agentia als risicovol moeten worden bestempeld. Een bijzonder risicovolle stof is  $^{125}\text{I}$ , aangezien jodium in vaste vorm zeer gemakkelijk sublimeert, zie Kiviniitty e.a. (1984). In 5.4 wordt hierop teruggekomen.

---

## Gebruik radioactieve agentia per labmedewerker

---

isotoop	perc. gebruikers (n=841)	aantal maanden gebruikt (gemiddeld)	-----gebruiksfrequentie -----			
			dagelijks	wekelijks	maandelijks	minder dan 1x p.m
$^3\text{H}$	34,7%	51,2	15%	47%	36%	1%
$^{14}\text{C}$	25,0%	46,3	15%	46%	38%	1%
$^{32}\text{P}$	35,9%	55,2	14%	61%	25%	1%
$^{35}\text{S}$	18,7%	45,1	8%	48%	43%	1%
$^{125}\text{I}$	14,3%	46,5	16%	46%	35%	3%

---

**Tabel 5.5** Percentage gebruikers, gemiddeld aantal maanden ervaring en gebruiksfrequentie van de vijf meest gebruikte radioactieve agentia in de onderzochte biologische researchlaboratoria.  
n: aantal labmedewerkers

## Radioactieve agentia: gebruik per laboratorium

Isotoop	1960-1969 n=44	1970-1979 n=78	1980-1989 n=97	1990-1994 n=96
<sup>3</sup> H	18%	38%	47%	38%
<sup>14</sup> C	18%	33%	38%	34%
<sup>22</sup> Na	0%	0%	1%	1%
<sup>24</sup> Na	0%	0%	0%	0%
<sup>32</sup> P	7%	23%	39%	44%
<sup>33</sup> P	0%	0%	0%	8%
<sup>35</sup> S	2%	14%	26%	31%
<sup>45</sup> Ca	0%	1%	1%	1%
<sup>51</sup> Cr	2%	5%	9%	9%
<sup>125</sup> I	5%	13%	20%	20%
<sup>131</sup> I	5%	6%	7%	5%
<sup>235</sup> U	2%	1%	2%	2%
Th	0%	0%	1%	2%

**Tabel 5.6** Gebruik van radioactieve agentia in de betrokken Nederlandse biologische researchlaboratoria in 1960-1994. Aangegeven is het percentage van de laboratoria waarin de betreffende stof werd gebruikt.  
n: aantal laboratoria

### 5.1.3 Biologische agentia

#### 5.1.3.1 Resultaten enquêtes

De resultaten van de medewerkerenquête staan vermeld in tabel 5.7. De tabel toont voor de meest gebruikte biologisch agentia:

- het percentage labmedewerkers dat biologische agentia hanteert;
- het gemiddelde aantal maanden ervaring met biologische agentia;
- de frequentie van het gebruik (dagelijks, wekelijks, maandelijks, of minder dan één keer per maand).

Uit tabel 5.7 blijkt, dat een groot aantal labmedewerkers tijdens hun werk in aanraking komt met biologische agentia. De drie meest gehanteerde biologische agentia zijn: bacteriën (door 61,2% van de medewerkers), celculturen (54,5%) en proefdieren (53,7%). Bijna 35% van de medewerkers gebruikt virussen, waarvan een deel carcinogeen is. De gemiddelde ervaring met het werken met biologische agentia varieerde op het moment van enquêteren (1997) tussen 59,0 en 79,0 maanden. Met betrekking tot de gebruiksfrequentie valt op, dat het dagelijks gebruik van de biologische agentia hoog ligt (34%-54%). De gemiddelde ervaring en de gebruiksfrequentie van biologische agentia liggen aanmerkelijk hoger dan de uitkomsten voor chemische en radioactieve agentia (zie resp. de tabellen 5.3 en 5.5).

Bij de medewerkerenquête is bij de vraag over het gebruik van biologische agentia alleen onderscheid gemaakt tussen oncogene en overige virussen. Tijdens de interviews met de afdelingshoofden in 1997 en 1998 is veel gedetailleerder ingegaan op het gebruik van virussen; de hoofden werden gevraagd naar het gebruik in hun laboratorium van 29 soorten virussen in de periode 1960-1994. De virussen werden onderverdeeld in drie groepen: DNA-virussen, humane RNA-virussen en dierlijke RNA-virussen. In tabel 5.8 zijn alle virussen vermeld, die in twee of meer laboratoria tijdens één van de onderscheiden perioden werd gebruikt. In de tabel is tevens de IARC classificatie vermeld.

## Gebruik biologische agentia per labmedewerker

Materiaal	perc. gebruikers (n=841)	aantal maanden gebruikt (gemiddeld)	----- gebruiksfrequentie -----			
			dagelijks	wekelijks	maandelijks	minder dan 1x p.m
Oncogene virussen	8,1%	71,4	34%	35%	28%	3%
overige virussen	26,8%	76,5	45%	33%	19%	3%
Bacteriën	61,2%	71,5	54%	30%	14%	2%
Schimmels	23,1%	79,0	46%	28%	23%	3%
Celculturen	54,5%	70,3	52%	34%	13%	2%
Menselijk weefsel	32,5%	60,0	41%	37%	20%	3%
Proefdieren	53,7%	76,7	39%	42%	17%	3%
recombinant DNA	35,0%	59,0	52%	31%	15%	2%

**Tabel 5.7** Percentage gebruikers, gemiddeld aantal maanden ervaring en gebruiksfrequentie van de meest gebruikte biologische agentia in de onderzochte biologische researchlaboratoria.  
n: aantal labmedewerkers

Uit tabel 5.8 blijkt, dat de laboratoria een groot aantal virussen gebruiken, waaronder acht carcinogene (IARC classificatie 1-2B). Het meest wordt het Epstein-Barr-virus (EBV) gebruikt; in de periode 1990-1994 werd in 8% van de laboratoria met EBV gewerkt.

De meeste carcinogene virussoorten worden in de loop van de tijd in een toenemend aantal laboratoria gebruikt. Voor de niet-carcinogene soorten geldt juist het omgekeerde.

### 5.1.3.2 Discussie resultaten enquêtes

Uit de medewerkerenquête blijkt, dat een groot deel van de labmedewerkers in aanraking komt met biologische agentia. De gebruiksfrequentie van biologisch agentia blijkt hoger te liggen dan de gebruiksfrequentie van chemische en radioactieve agentia. Van de gebruikte soorten virussen in laboratoria kan aangegeven worden, welke carcinogeen voor de mens zijn (zie tabel 5.8). Voor de andere biologische agentia is de carcinogeniteit minder duidelijk. Volgens Barneveld TA van *et al.* (1994) zijn de in biologische researchlaboratoria frequent gehanteerde bacteriën en parasieten, zoals *E. coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas*, *Streptomyces*, *Bacillus*, *Trypanosomen* en *Leishmania* niet carcinogeen voor de mens. Menselijk weefsel en proefdieren kunnen potentieel carcinogene organismen bevatten. De risico's van recombinant DNA zijn onduidelijk.

### 5.2 Blootstellingroutes

Van Barneveld *et al.* (1994) beschrijven de blootstellingroutes en de belangrijkste carcinogene agentia die via deze routes het lichaam van laboratoriummedewerkers zouden kunnen binnendringen.



Voor de meeste labmedewerkers is inhalering de belangrijkste blootstellingroute. Door inademing kunnen labmedewerkers blootgesteld worden aan gassen en vluchtige stoffen, zoals organische oplosmiddelen. Ook kunnen de medewerkers via de luchtwegen worden blootgesteld aan aerosolen: zeer kleine, in de lucht zwevende vaste deeltjes of vloeistofdruppeltjes. Aerosolvorming kan ontstaan bij vaak voorkomende laboratoriumhandelingen, zoals het suspenderen van oplossingen, het afwegen van vaste stoffen en het krachtig openen van flessen en potjes.

## Virussen: gebruik per laboratorium

classificatie	Virussoort	1960-69 n=44	1970-79 n=78	1980-89 n=97	1990-94 n=96
IARC 1	HCV (Hepatitis C-virus)	2%	1%	1%	2%
	HBV (Hepatitis B-virus)	2%	3%	2%	3%
	EBV (Epstein-Barr-virus)	2%	5%	7%	8%
	HIV-1 (Human immuno-deficiency-virus 1)	0%	0%	3%	5%
	HTLV-1 (Human T-cell leukaemia-virus 1)	0%	1%	0%	3%
IARC 1/2B *)	HPV (Human papilloma virus)	2%	1%	1%	3%
IARC 2B	HIV-2 (Human immuno-deficiency-virus 2)	0%	0%	1%	4%
IARC 3	HTLV-2 (Human T-cell leukaemia-virus 2)	0%	0%	0%	3%
Niet geclassificeerd	SV40	2%	3%	2%	2%
	Polyomavirus	5%	4%	3%	3%
	Koepokkenvirus	7%	5%	2%	1%
	MMTV (Mouse mammary tumor virus)	7%	8%	5%	2%
	MMTV (Mason Pfizer monkey virus)	0%	3%	0%	0%
	MSV (Murine sarcoma virus)	2%	4%	2%	1%
	MuLV (Murine leukemia virus)	5%	4%	5%	2%
	FeLV/FeSV (Feline leukemia/sarcoma virus)	0%	3%	2%	2%
	RSV (Rous sarcoma virus)	5%	4%	1%	1%
	RD 114	0%	3%	1%	0%

\*) afhankelijk van de variëteit

**Tabel 5.8** Gebruik van virussen in de betrokken Nederlandse biologische researchlaboratoria in 1960-1994. Aangegeven is het percentage van de laboratoria waarin het betreffende virus werd gebruikt. Voorzover beschikbaar is de IARC classificatie vermeld.  
n: aantal laboratoria

Agressieve stoffen, zoals sterke zuren en basen, kunnen verwondingen veroorzaken en door de huid dringen. Vooral lipofiele stoffen kunnen geabsorbeerd worden via de huid. Carcinogene agentia die via de huid het lichaam kunnen binnendringen zijn bijvoorbeeld: polychloorbifenylen (PCB's), aromatische amines en organische oplosmiddelen, zoals formaldehyde en benzeen.

Van Barneveld *et al.* noemen opname via het maagdarmkanaal voor werknemers van onderzoekslaboratoria een "zeer onwaarschijnlijke route van blootstelling aan carcinogene stoffen". In vrijwel alle laboratoria is het de werknemers verboden in de werkruimte te eten of te drinken. Wanneer

het labpersoneel zich echter niet houdt aan dit voorschrift zou incidenteel wel blootstelling via het maagdarmkanaal kunnen plaatsvinden.

Het gevaar van prik- en snijongelukken met injectienaalden en gebroken glaswerk werd vroeger vaak onderschat. Van Barneveld *et al.* (1994) vermelden de toenemende aandacht voor deze blootstellingroute door een aantal publicaties in de tweede helft van de jaren '80. Deze publicaties beschreven de HIV-besmetting van verpleegkundigen en laboratoriumpersoneel door prikongelukken met injectienaalden.

Pike RM (1978) beschrijft een onderzoek naar de besmetting van laboratoriumpersoneel als gevolg van de blootstelling aan infectieuze biologische agentia, zoals ziekteverwekkende bacteriën, virussen en parasieten. Na 1955 is hepatitis als gevolg van het hanteren van bloed en bloedproducten één van de meest voorkomende infecties in laboratoria. Pike onderzocht 3.921 besmettingsgevallen door biologische agentia die in de loop van tientallen jaren in laboratoria plaatsvonden. Slechts in 18% van de gevallen was bekend, dat de besmetting een gevolg was van een incident (bijvoorbeeld een prik- of snijongeluk of morsen van materiaal). Daarnaast veroorzaakte pipetteren met de mond 13% van de besmettingen. De oorzaak van de overige 69% van de besmettingen was moeilijk te achterhalen. Pike acht het waarschijnlijk, dat de meerderheid van de besmettingen veroorzaakt werd door aerosolen van de in de labs gehanteerde biologische agentia. Inhalering van een aerosol kan dus een belangrijke blootstellingroute zijn.

### 5.3 Veiligheidsmaatregelen

De getroffen veiligheidsmaatregelen moeten voorkomen dat het laboratoriumpersoneel wordt blootgesteld aan schadelijke agentia via de in 5.2. beschreven routes.

Het is zeer belangrijk dat de medewerkers goed opgeleid zijn, zodat zij de kennis en de vaardigheden hebben om zo veilig mogelijk te werken met carcinogene agentia. Inhalering van vluchtige stoffen en aerosolen kan voorkomen worden door steeds te werken in een zuurkast, een flowkast of een veiligheidskabinet (een gesloten werkkast). Laboratoriumkleding en handschoenen moeten de medewerkers beschermen tegen absorptie van schadelijke agentia door de huid. Door niet te eten en te drinken op de werkplek wordt opname van schadelijke stoffen via het maagdarmkanaal voorkomen. Pipetteren met de mond is in veel laboratoria streng verboden. Volgens Van Barneveld *et al.* (1994) is het moeilijk, prik- en snijongelukken te voorkomen. Het risico is echter aanzienlijk te beperken door het dragen van stevige handschoenen en andere beschermende kleding en door zo nauwkeurig mogelijk te werken.

Naast de bovengenoemde, algemene veiligheidsmaatregelen gelden voor de omgang met radioactieve agentia een aantal aanvullende eisen (zie bijvoorbeeld WUR (2007)). Dit is uitsluitend toegestaan in een speciaal daarvoor afgeschermd ruimte door laboratoriummedewerkers met een speciale training. Ieder voorgenomen radiologisch experiment moet worden voorgelegd aan de LSD (de Locaal Stralingsdeskundige), die een risicoschatting uitvoert. Daarbij berekent de LSD, of de totale belastingsfactor (radioactiviteit van bronnen in verspreidbare vorm) van de laboratoriumruimte de grenswaarde niet overschrijdt.

De LSD heeft tot taak zodanig toezicht te houden op de werkzaamheden, dat de kans op het ontvangen van een stralingsdosis of het ontstaan en verspreiden van radioactieve besmetting zo klein mogelijk is. Medewerkers die door hun werkzaamheden een verhoogde stralingsdosis kunnen oplopen, zijn verplicht een badge te dragen. Iedere radiologische labwerker moet elke handeling met radioactief materiaal vastleggen in een logboek. Nadat de medewerkers hun werkzaamheden met radioactief materiaal hebben beëindigd, moeten zij alle gebruikte bakken, tafeldelen, kleding en schoenen controleren op radioactieve besmetting met behulp van een speciale besmettingsmonitor. Bij toerbeurt participeren de medewerkers in de “weekdienst” die erop toeziet dat het lab opgeruimd wordt. De weekdienst voert ook een dagelijkse eindcontrole met de besmettingsmonitor uit.

#### 5.3.1 Resultaten enquête

De deelnemersenquête bevatte drie vragen over veilig werken, namelijk:

- Hoe beoordeelt u, met een rapportcijfer, de **kennis** die u tijdens uw opleiding en loopbaan heeft opgedaan over de schadelijke effecten van toxische stoffen, infectieuze agentia en radioactieve stoffen?
- Hoe beoordeelt u, met een rapportcijfer, de **vaardigheid** die u tijdens uw opleiding en loopbaan heeft opgedaan in het veilig werken met toxische stoffen, infectieuze agentia en radioactieve stoffen?
- Hoe beoordeelt u, met een rapportcijfer, uw eigen **veiligheid van werken** met chemische stoffen, infectieuze agentia en radioactieve stoffen in het laboratorium waar u het langst werkt of gewerkt heeft?

De rapportcijfers liepen van 1 (zeer slecht) tot 10 (uitmuntend). In tabel 5.9 zijn de gemiddelde rapportcijfers van de 841 laboratoriummedewerkers weergegeven. Tussen haakjes staan de standaarddeviaties vermeld. Uit de tabel blijkt, dat de laboratoriummedewerkers de tijdens de vakopleiding opgedane kennis en vaardigheden niet voldoende achten: de gemiddelde rapportcijfers variëren van 5,2 tot 5,8. Volgens de medewerkers zijn echter tijdens de loopbaan zowel hun kennis als vaardigheden toegenomen tot een gemiddelde kwalificatie “ruim voldoende” (rapportcijfers variërend van 6,5 tot 7,3). Ongeveer hetzelfde oordeel geven de laboratoriummedewerkers aan hun wijze van veilig werken met toxische stoffen, infectieuze agentia en radioactieve stoffen (rapportcijfers: 7,0-7,4).

Tevens konden de laboratoriummedewerkers aangeven in hoeverre zij bij hun werk gebruik maakten van een aantal veiligheidsvoorzieningen: handschoenen, laboratoriumjassen, zuurkasten, laminaire flowkasten, stofkapjes en veiligheidsbrillen.

---

### Gemiddelde rapportcijfers kennis en vaardigheden labmedewerkers

---

	<b>gemiddeld rapportcijfer opleiding</b>	<b>gemiddeld rapportcijfer loopbaan</b>
<i>Kennis schadelijke effecten van</i>		
- Toxische stoffen	5,2 (2,1)	6,5 (1,7)
- Infectieuze agentia	5,6 (2,2)	6,8 (1,8)
- Radioactieve stoffen	5,6 (2,5)	7,1 (1,8)
<i>Vaardigheid opgedaan in veilig werken met</i>		
- Toxische stoffen	5,4 (2,0)	7,0 (1,5)
- Infectieuze agentia	5,8 (2,1)	7,2 (1,5)
- Radioactieve stoffen	5,4 (2,6)	7,3 (1,6)
<hr/>		
	<b>gemiddeld rapportcijfer</b>	
<i>Eigen beoordeling werkwijze met</i>		
- Toxische stoffen	7,0 (1,3)	
- Infectieuze agentia	7,3 (1,3)	
- Radioactieve stoffen	7,4 (1,4)	

---

**Tabel 5.9** Gemiddelde rapportcijfers kennis en vaardigheden labmedewerkers. Eigen beoordeling door 841 laboratoriummedewerkers met minimaal één jaar werkervaring. De rapportcijfers lopen van 1 (zeer slecht) tot 10 (uitmuntend). Tussen haakjes is de standaarddeviatie vermeld.

Voor maximaal twee instellingen konden de laboratoriummedewerkers dit aangeven. De resultaten zijn opgenomen in tabel 5.10. De vraag is beantwoord door 841 laboratoriummedewerkers met minimaal 1 jaar praktische ervaring.

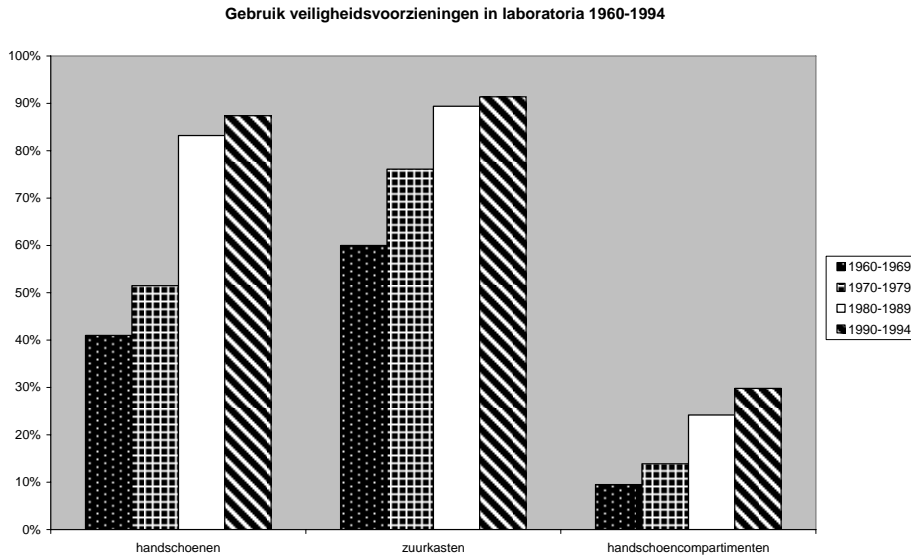
In een klein aantal gevallen blijken bepaalde veiligheidsvoorzieningen te ontbreken (zie de 2<sup>e</sup> kolom). Hoewel de laboratoriummedewerkers het gebruik van veiligheidsvoorzieningen vaak noodzakelijk achten (geen kruisje in de kolom “niet noodzakelijk”), zijn de frequenties van de kolommen “nooit” en “soms” hoog. De aanwezige veiligheidsvoorzieningen worden dus lang niet altijd benut.

### Frequentie gebruik veiligheidsvoorzieningen

	niet nood- zakelijk	niet aanwezig	----- nooit	gebruik soms	----- meestal	altijd
<b>Veiligheidsvoorziening</b>						
- handschoenen	11%	3%	7%	43%	24%	11%
- laboratoriumjassen	9%	0%	3%	22%	21%	45%
- zuurkasten	12%	2%	3%	41%	25%	17%
- laminaire flowkasten	30%	13%	11%	20%	13%	12%
- stofkapjes	28%	10%	29%	28%	3%	3%
- veiligheidsbril	19%	5%	19%	37%	9%	11%

**Tabel 5.10** Frequentie van het gebruik van veiligheidsvoorzieningen in het laboratorium. De enquêtevraag is ingevuld door 841 laboratoriummedewerkers met minimaal één jaarwerkervaring.

Bij de enquête onder laboratoriumhoofden werd gevraagd naar het gebruik van handschoenen, zuurkasten en handschoencompartimenten in de perioden 1960-1969, 1970-1979, 1980-1989 en 1990-1994. Het gebruik van deze voorzieningen blijkt te stijgen in de tijd. Zie grafiek 5.11. Ook werden de laboratoriumhoofden gevraagd, aan te geven of het personeel in de genoemde perioden wel eens de handen waste met organische oplosmiddelen, en of men rookte, at of dronk in de laboratoriumruimten. In grafiek 5.12 zijn de percentages weergegeven van de afdelingshoofden (totaal aantal geïnterviewden: 98) die de vragen bevestigend beantwoorden. Uit grafiek 5.12 blijkt, dat het risicogedrag van het laboratorumpersoneel in de loop der tijd is afgenomen.

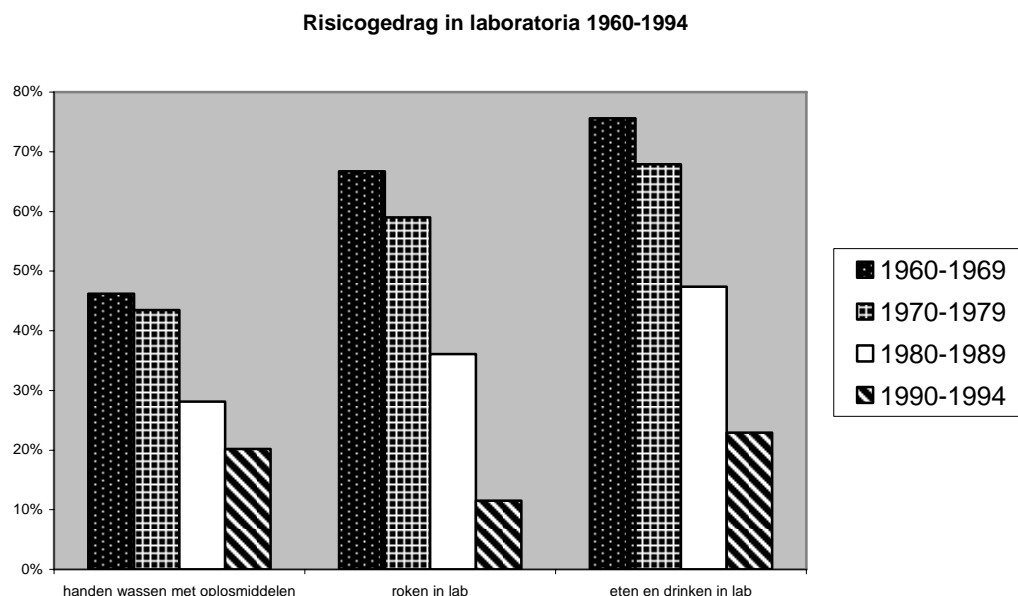


**Grafiek 5.11** Uitkomsten enquête onder laboratoriumhoofden: gebruik van veiligheidsvoorzieningen (handschoenen, zuurkasten en handschoencompartimenten) in diverse perioden. In de grafieken zijn de percentages van de laboratoria weergegeven waar het personeel gebruik maakte van de vermelde veiligheidsvoorzieningen.

### 5.3.2 Discussie resultaten enquêtes

De geënquêteerde laboratoriummedewerkers kwalificeren hun mate van veilig werken als “ruim voldoende” (gemiddelde rapportcijfers: 7,0-7,4, zie tabel 5.9). Toch blijkt uit tabel 5.10 dat de veiligheidsvoorzieningen lang niet altijd worden gebruikt, hoewel deze in ruime mate aanwezig zijn. Waarschijnlijk vinden de labmedewerkers het gebruik van veiligheidsvoorzieningen “lastig”, en maakt een deel van de medewerkers alleen gebruik van deze voorzieningen als zij dat door de risicovolle eigenschappen van de gehanteerde agentia noodzakelijk achten. Een dergelijke werkwijze zou in sommige gevallen tot blootstelling aan carcinogene agentia kunnen leiden indien de kennis van de medewerkers hiaten vertoont. Verder zullen er grote individuele verschillen zijn tussen de labmedewerkers in de mate van veilig werken. Dit wordt geïllustreerd door een opmerking van één van de geënquêteerde afdelingshoofden over het gebruik van handschoenen en zuurkasten in zijn/ haar lab: “Sommige mensen wel, andere niet (werkdiscipline!)”.

Ook het gesignaleerde risicogedrag (zoals roken, eten en drinken op de werkplek) leidt tot de conclusie, dat een deel van de laboratoriummedewerkers (incidenteel?) de veiligheidsvoorschriften overtreedt. Er is evenwel een verbetering in de tijd te constateren, zie grafiek 5.12. Voor het “handen wassen met organische oplosmiddelen” is in de meerderheid van de gevallen gebruik gemaakt van relatief onschuldige stoffen, zoals ethanol (ethylalcohol) en aceton. Slechts in uitzonderingsgevallen zal door dit gedrag blootstelling aan carcinogene agentia hebben plaatsgevonden.



**Grafiek 5.12** Uitkomsten enquête onder laboratoriumhoofden: het voorkomen van risicogedrag in laboratoria (handen wassen in organische oplosmiddelen, roken en eten & drinken op de werkplek) in diverse perioden.

In de grafieken zijn de percentages van de laboratoria weergegeven, waar het vermelde gedrag (incidenteel) voorkwam.

#### 5.4 Aanwijzingen dat labmedewerkers worden blootgesteld aan carcinogene agentia

In de wetenschappelijke literatuur zijn een aantal artikelen gevonden waarin wordt aangetoond dat in laboratoria blootstelling van personeel aan carcinogene (of infectieuze) agentia plaatsvindt. De in deze artikelen besproken resultaten zullen hierna samengevat worden.

##### a. Luchtmonsters in een Italiaans ziekenhuislaboratorium

Apostoli *et al.* (1996) beschrijven een onderzoek naar de luchtkwaliteit in een regionaal Italiaans ziekenhuislaboratorium. De luchtmonsters werden o.a. genomen in twee kamers van een toxicologisch laboratorium: een preparatiekamer en een lab waar vloeistof- en gaschromatografie plaatsvond. Deze ruimten waren voorzien van airconditioning. Ongeveer 15 verschillende organische stoffen konden in zeer kleine concentraties in de lucht worden aangetoond, waaronder de carcinogenen formaldehyde en chloroform. Tevens werden metingen verricht in een pathologielaboratorium, behorende bij het ziekenhuis. Daar konden aanzienlijk hogere concentraties formaldehyde in de lucht worden aangetoond; de concentratie bedroeg 0,2 tot 1,7 p.p.m. (parts per million).

##### b. Accumulatie van $^{125}\text{I}$ in de schildklier van labmedewerkers

De radioactieve isotoop  $^{125}\text{I}$  wordt dikwijls gebruikt bij immunologische technieken om antistoffen of antigenen te detecteren (RIA, radioimmunoassays). Jodium in vaste vorm kan zeer gemakkelijk verdampen (sublimeren), zodat laboratoriummedewerkers blootgesteld kunnen worden door inademing. In de schildklier accumuleert  $^{125}\text{I}$ . Het artikel van Kiviniitty *et al.* (1984) toont aan dat medewerkers van een medisch researchlaboratorium die maandelijks radioimmunoassays uitvoerden inderdaad blootgesteld werden aan  $^{125}\text{I}$ . Kiviniitty *et al.* hebben een schildklieractiviteit van deze medewerkers van  $14 \pm 10$  pCi gevonden, terwijl bij de controlegroep slechts  $0,8 \pm 0,6$  pCi werd gemeten. Bij labmedewerkers, die geen  $^{125}\text{I}$  hanteerden werd toch een verhoogde schildklieractiviteit gevonden ( $3 \pm 2$  pCi), zodat geconcludeerd moet worden dat deze medewerkers inderdaad blootgesteld worden aan  $^{125}\text{I}$  via de ademhaling.

*c. Blootstelling aan infectieuze en carcinogene biologische agentia*

In 5.2 is het onderzoek van Pike RM (1978) vermeld. Pike probeerde de oorzaak te achterhalen van 3.921 besmettingsgevallen van laboratoriumpersoneel als gevolg van blootstelling aan infectieuze biologische agentia. Slechts in 18% van de gevallen bleek de besmetting een gevolg van een incident (bijvoorbeeld een prik- of snijongeluk of morsen van materiaal). Verder werd 13% van de besmettingen veroorzaakt door pipetteren met de mond. De oorzaak van de overige 69% besmettingen was moeilijk te achterhalen, maar volgens Pike werd de meerderheid veroorzaakt door aerosolen van de in de labs gehanteerde biologische agentia.

Hoewel Pike zich in zijn onderzoek richtte op infectieuze agentia, zijn er in de wetenschappelijke literatuur ook een aantal gevallen beschreven van besmettingen met carcinogene biologische agentia. Zie bijvoorbeeld het artikel van Stark AA (1991). Daarin wordt beschreven hoe een laboratoriumtechnicus een carcinoom ontwikkelde op de plaats waar hij zich geprikt had met een besmette naald. De medewerker had deze naald eerder gebruikt om de suspensie van een humane adenocarcinoom celkolonie te verplaatsen.

*d. Chromosoomafwijkingen bij laboratoriumpersoneel*

Voor de evaluatie van de genotoxische effecten van mutagene en carcinogene agentia worden o.a. “*Sister Chromatid Exchange (SCE)*” analyses gebruikt. Deze analyses zijn zeer gevoelig voor expositie aan chemische agentia die DNA-adducten veroorzaken. In een onderzoek van Lambert B en Lindblad A (1980) worden de SCE frequenties van lymfocyten van laboratoriummedewerkers vergeleken met een controlegroep. De labmedewerkers hanteerden organische oplosmiddelen zoals benzeen, chloroform, toluen, etc. Het gemiddelde aantal SCEs per cel was voor niet-rokende laboratoriummedewerkers significant verhoogd (19,9 t.o.v. 14,0). Bij rokers was het aantal SCEs eveneens verhoogd; het verschil tussen rokende labmedewerkers en rokende controlepersonen was echter geringer dan bij niet-rokers. Deze resultaten wijzen op (enige) genetische schade bij laboratoriummedewerkers door het werken met organische oplosmiddelen.

Door Narod SA *et al.* (1988) wordt een soortgelijk onderzoek beschreven, waarbij SCE frequenties van lymfocyten van Canadese laboratoriummedewerkers worden vergeleken met kantoorpersoneel. Ook deze labmedewerkers werkten met organische oplosmiddelen; bovendien hadden zij klachten over de werking van het ventilatiesysteem. Bij dit onderzoek kwamen echter geen verhoogde SCE frequenties bij het laboratoriumpersoneel aan het licht.

## **5.5 Conclusies m.b.t. de blootstelling aan carcinogene agentia in het laboratorium**

De NKI-enquêtes leiden tot de conclusie dat laboratoriummedewerkers een zeer groot assortiment aan chemische, radioactieve en biologische agentia hanteren. Met behulp van de IARC classificatie is waar mogelijk aangegeven wat bekend is over de carcinogene eigenschappen van de agentia voor mensen. Daarbij moet opgemerkt worden dat niet alles hierover bekend is. Een aantal stoffen blijkt niet door de IARC te zijn ingedeeld. Het NKI vragenlijstenonderzoek kon uiteraard niet duidelijk maken of er werkelijk blootstelling aan carcinogene agentia optrad. Daarvoor zou immers bekend moeten zijn in welke mate de medewerkers die met carcinogenen werkten, flowkasten etc. gebruikten.

Verder is in dit hoofdstuk op de blootstellingroutes ingegaan en op de veiligheidsmaatregelen in laboratoria. Benadrukt is het belang van een goede opleiding voor laboratoriummedewerkers, zodat zij goed op de hoogte zijn van de carcinogene eigenschappen van de agentia waarmee zij werken. Ondanks de getroffen veiligheidsmaatregelen blijkt uit 5.4, dat blootstelling van laboratoriummedewerkers aan infectieuze en/of carcinogene agentia soms aangetoond kon worden. In de meeste beschreven gevallen (uitzondering vormen de prikincidenten) gaat het om blootstellingen aan relatief lage concentraties.

De meest risicovolle gehanteerde agentia in laboratoria zijn:

**1. Chemische agentia: organische oplosmiddelen**

In laboratoria worden relatief grote hoeveelheden aan organische oplosmiddelen gebruikt, zoals benzeen en chloroform. Deze stoffen zijn uiterst vluchtig en de labmedewerkers kunnen dan via de ademhaling worden blootgesteld. Het gebruik van zuurkasten, flowkasten, of veiligheidskabinetten zou het risico van blootstelling moeten ondervangen.

**2. Radioactieve agentia:  $^{125}\text{I}$**

Van de radioactieve agentia verdient  $^{125}\text{I}$  speciale aandacht door de eigenschap van jodium om vanuit de vaste toestand te verdampen (sublimatie). Via de ademhaling kunnen de labmedewerkers worden blootgesteld, waarna accumulatie van  $^{125}\text{I}$  in de schildklier plaatsvindt. Het gebruik van de zuurkast kan verspreiding van  $^{125}\text{I}$  voorkomen.

**3. Carcinogene biologische agentia, zoals kankercel kolonies**

Prik- en snijincidenten blijken in de praktijk moeilijk te voorkomen. Door het dragen van stevige handschoenen en andere beschermende kleding is het risico echter te verminderen. Uit het beschreven incident door Stark AA (1991) blijkt, dat bepaalde biologische agentia (zoals een kweek van menselijke kankercellen) door een prikincident bij een gezonde laborant kanker kan veroorzaken.



## 6. Epidemiologisch onderzoek naar de risico's van beroepsmatige blootstelling aan carcinogene agentia (literatuurstudie)

In de 18<sup>e</sup> eeuw toonde de chirurg Sir Percival Potts aan dat schoorsteenvegers scrotumkanker kunnen oplopen als gevolg van de blootstelling aan roet. Ook in andere beroepen kunnen werknemers worden blootgesteld aan carcinogene agentia, bijvoorbeeld schilders die oplosmiddelen inademen. Epidemiologisch onderzoek kan aantonen of er sprake is van een verhoogd risico op kanker voor de betreffende beroepsgroep.

Dit hoofdstuk bestaat uit drie paragrafen. Paragraaf 6.1 behandelt twee voorbeelden van epidemiologisch onderzoek naar de risico's van beroepsmatige blootstelling. Het eerste voorbeeld betreft het verhoogde risico op longkanker bij mijnwerkers in uraniummijnen. Als tweede voorbeeld wordt een epidemiologisch onderzoek behandeld naar de gevolgen van benzeen blootstelling bij Chinese arbeiders. In paragraaf 6.2 wordt het epidemiologisch onderzoek naar de blootstelling van laboratoriummedewerkers beschreven. In deze paragraaf zal tevens worden ingegaan op het voorgaande NKI onderzoek naar de kankersterfte onder laboratoriummedewerkers (Barneveld TA van *et al.*, 2004). In de laatste paragraaf, 6.3 staan de conclusies vermeld van de literatuurstudie.

### 6.1 Voorbeelden van epidemiologisch onderzoek naar de risico's van beroepsmatige blootstelling

In Roscoe RJ *et al.* (1995) wordt een epidemiologisch onderzoek beschreven naar de beroepsmatige blootstelling van een groep uraniummijnwerkers die behoren tot de Navajo indianenstam uit de Verenigde Staten. Deze mijnwerkers werden blootgesteld aan radioactief radon. Roscoe c.s. onderscheidden vier blootstellingcategorïeën, waarbij de blootstelling afhankelijk is van het aantal gewerkte maanden en de concentratie radon in de uraniummijnen.

Het betrof een retrospectieve follow-up studie. Met behulp van persoonsjarenanalyse zijn SMRs (*Standardized Mortality Ratio's*) bepaald voor de periode 1960-1990 voor kanker en een aantal andere ziekten. Het aantal geobserveerde overledenen is steeds vergeleken met de verwachtingswaarde van het aantal doden, die gebaseerd was op de bevolkingssterfte onder niet-blanken in New Mexico en Arizona. Roscoe *et al.* vonden o.a. een significant verhoogde SMR voor longkanker (SMR=3,3; 95% betrouwbaarheidsinterval: 2,3-4,6). Deze SMR is gebaseerd op 34 overledenen. Opmerkelijk is, dat de Navajo indianen zeer weinig rookten: 59% had nooit gerookt, terwijl 75% van de rokers maximaal 5 sigaretten per dag rookte. Roscoe *et al.* vermelden verder, dat de rookgewoonten van de aan longkanker overledenen niet afweek van die van de gehele Navajo populatie. Het is zeer opmerkelijk, dat zich zoveel niet-rokers bevonden onder de overledenen aan longkanker.

Met behulp van Cox regressie is een dosis-respons relatie voor longkanker opgesteld, zie tabel 6.1. De blootstelling aan radon werd gemeten in de eenheid *Working Level Months*.

**Relatief risico op longkanker bij uraniummijnwerkers voor diverse blootstellingcategorïeën**

Blootstelling-categorie	Blootstelling aan radon ( <i>Working Level Months</i> )	Relatief risico
1	< 120	1,0
2	120-400	2,9
3	400-1000	6,9
4	>1000	18,9

**Tabel 6.1** Dosis-respons relatie voor longkanker bij uraniummijnwerkers (Roscoe RJ *et al.* (1995))

Dit epidemiologisch onderzoek toonde overtuigend aan dat de mijnwerkers een verhoogd risico op longkanker (en enkele niet-kwaadaardige longziekten) liepen. Belangrijke kenmerken van dit epidemiologisch onderzoek zijn:

1. de relatie tussen radonexpositie en longkanker is bekend uit voorafgaand wetenschappelijk onderzoek;
2. de berekende SMR voor longkanker is significant verhoogd;
3. uit de opgestelde dosis-respons relatie blijkt, dat het risico op longkanker significant toeneemt naarmate de mijnwerkers langer/meer zijn blootgesteld aan het radongas.

Yin SN *et al.* (1996) beschrijven een epidemiologisch onderzoek naar de risico's van de blootstelling aan benzeen bij Chinese arbeiders. Uit een groot aantal epidemiologische studies blijkt dat de blootstelling aan benzeen gerelateerd is aan een verhoogd risico op acute myeloïde leukemie (AML). Sommige rapporten wijzen ook op risico's van andere kankervormen m.b.t. het hematolymfopoietische systeem (bloed, beenmerg en lymfeklieren) en solide tumoren.

Voor hun retrospectief cohortonderzoek selecteerden Yin *et al.* 74.828 arbeiders afkomstig uit 672 fabrieken die tussen 1972 en 1987 aan benzeen werden blootgesteld. Het onderzoek betrof een grote verscheidenheid aan beroepen, bijvoorbeeld schilders, schoenmakers, drukkers en arbeiders die verf en andere chemische stoffen produceerden. Tevens werd een controlegroep samengesteld die bestond uit 35.805 arbeiders die op hun werkplek niet aan benzeen werden blootgesteld. De gemiddelde *follow-up* dueren waren: 10,5 jaar voor de blootgestelde groep en 11,7 jaar voor de controlegroep.

Yin SN *et al.* onderzochten zowel de sterfte (alle oorzaken) als de incidentie van kanker m.b.t. het hematolymfopoietische systeem. De onderzoekers bepaalden de relatieve risico's (de verhouding van het risico van de blootgestelde groep ten opzichte van de controlegroep) met behulp van Poisson regressie analyse.

De totale sterfte onder de arbeiders van de twee cohorten was ongeveer gelijk. Yin *et al.* vonden significant verhoogde sterfte bij de blootgestelde groep voor leukemie (relatief risico (RR) 2,3; 95% BI: 1,2-5,0), lymfom kanker (RR 4,5; 95% BI: 1,3-28,4) en niet kwaadaardige bloedziekten (RR  $\infty$ ; 95% BI: 2,5- $\infty$ ). Er werd een marginaal significant verhoogd risico gevonden voor longkanker (RR 1,4; 95% BI: 1,0-2,0).

Uit het incidentieonderzoek kwam een significant verhoogd risico op alle hematolymfopoietische kankersoorten naar voren (RR=2,6; 95% BI: 1,5-5,0). Voor verschillende vormen van leukemie (zoals CML (chronische myeloïde leukemie) werd een verhoogd risico gevonden; alleen het risico op acute myeloïde leukemie (AML) was significant verhoogd (RR 3,1; 95% BI: 1,2-10,7).

Dit onderzoek toonde overtuigend een verband aan tussen de blootstelling aan het carcinogeen benzeen en het verhoogde risico op kanker van het hematolymfopoietische systeem. Zoals vermeld was deze relatie al uit voorgaand wetenschappelijk onderzoek bekend. De door de onderzoekers bepaalde relatieve risico's waren significant. Bij gebrek aan precieze gegevens over de benzeen blootstelling is bij dit onderzoek geen dosis-respons relatie opgesteld.

Een ander voorbeeld van epidemiologisch onderzoek naar beroepsmatige blootstelling is het Texaco onderzoek naar de doodsoorzaken van medewerkers in de petrochemische industrie (Divine *et al.* (1999a en 1999b)).

## **6.2 Epidemiologisch onderzoek naar de blootstelling van laboratoriummedewerkers**

In deze paragraaf worden de resultaten van epidemiologisch onderzoek naar de blootstelling van laboratoriummedewerkers van biologische onderzoekscentra beschreven. Rachet en zijn medewerkers bestudeerden 45 publicaties over dit onderwerp (Rachet B *et al.* (2000)). De resultaten van hun review worden behandeld in paragraaf 6.2.1. In paragraaf 6.2.2 wordt vervolgens ingegaan op een vijftal wetenschappelijke publicaties die verschenen zijn na het artikel van Rachet B *et al.* in 2000. Hieronder

bevindt zich ook het artikel van Barneveld TA van *et al.* (2004), dat het vorige NKI onderzoek naar de kankersterfte onder Nederlandse laboratoriummedewerkers beschrijft.

### **6.2.1. Reviewonderzoek Rachet B *et al.* (2000)**

Het onderzoek van Rachet B *et al.* (2000) is reeds in de inleiding (hoofdstuk 2) van dit eindverslag vermeld. De onderzoekers hebben 45 publicaties bestudeerd over epidemiologisch onderzoek naar het kankerrisico bij medewerkers van biologische onderzoekscentra. Ten opzichte van de algemene bevolking ligt het totale kankerrisico van laboratoriummedewerkers laag. Dit wordt veroorzaakt door het zogenaamde *healthy worker effect*. Dit effect wordt bij de labmedewerkers nog versterkt door de sociaal-economische verschillen met de algemene bevolking. Hart- en vaatzieken en ziekten van de ademhalingsorganen (inclusief longkanker) komen minder vaak voor omdat roken en alcohol consumptie onder het gemiddelde liggen.

Rachet B *et al.* (2000) concluderen dat niet uitgesloten kan worden dat voor de volgende vormen van kanker er wél een verhoogd risico bij labmedewerkers aanwezig is: alvleesklier (pancreas), non-Hodgkin's lymfoom en kwaadaardige hersentumoren. Omdat de bestudeerde onderzoeken verschillende risicomaatstaven gebruiken (zoals Standardized Mortality Ratio, Standardized Incidence Ratio, Odds Ratio, etc.) hanteren Rachet c.s. een gestandaardiseerde maatstaf, de zgn. Risk Ratio (de verhouding tussen het risico van de blootgestelde groep t.o.v. de controlegroep). Voor pancreaskanker varieerde deze in de onderzochte studies van 0,5 tot 6,3. De Risk Ratio voor non-Hodgkin's lymfoom bedroeg 0,6-51,5 en voor maligne hersentumoren: 0,7-9,4.

Een zwak punt van de beschikbare onderzoeken is, dat de statistische “power” steeds laag ligt. Bovengenoemde vormen van kanker zijn zeldzaam; de vermelde Risk Ratio's zijn steeds gebaseerd op één of enkele ziekte- of overlijdensgevallen. Dit geldt ook voor de weinige onderzoeken waarbij statistisch significant verhoogde risico's voor de genoemde kankersoorten werden gevonden. In de meeste epidemiologische onderzoeken wordt een statistische betrouwbaarheid van 95% gehanteerd; doordat de berekeningen gewoonlijk voor een groot aantal subgroepen worden uitgevoerd blijft het echter mogelijk dat een gevonden verhoogd risico een toevalsvinding is.

Doordat vrijwel alle onderzoeken het risico van labmedewerkers vergelijken met dat van de bevolking, wordt het beeld vertekend door verstorende variabelen, zogenaamde *confounders*. Uit enkele onderzoeken bleek bijvoorbeeld dat vrouwelijke laboratoriummedewerkers een verhoogd risico op borstkanker vertoonden; er kunnen echter aanzienlijke verschillen voorkomen tussen de vergeleken groepen, zoals het aantal kinderen en de leeftijd van de vrouwen bij de geboorte van het eerste kind. Deze factoren beïnvloeden sterk het risico.

Uit de onderzoeken van biologische laboratoriummedewerkers was een verlaagd risico op longkanker tevoorschijn gekomen; het was echter niet mogelijk gebleken te corrigeren voor de *confounder* roken. Bij sommige onderzoeken is waarschijnlijk misclassificatie opgetreden, bijvoorbeeld bij de gepubliceerde gegevens over botkanker, waar metastasen op afstand mogelijk zijn aangezien voor primaire tumoren. Bij een aantal onderzoeken is uitgegaan van sterftegegevens in plaats van de incidentie van kanker; Rachet B *et al.* merken op, dat de doodsoorzaken, vermeld op overlijdensakten niet voor alle vormen van kanker betrouwbaar zijn. Geen enkele studie kon een kwantitatieve beoordeling van de blootstelling van laboratoriummedewerkers geven. Bij veel onderzoeken ontbraken zelfs de gegevens over de blootstelling aan de diverse agentia volledig.

### **6.2.2 Na 2000 verschenen publicaties**

#### **6.2.2.1 Finse laboratoriummedewerkers**

Kauppinen T *et al.* (2003) beschrijven de uitkomsten van een retrospectief vervolgonderzoek onder Finse laboratoriummedewerkers. Het cohort bestond slechts voor 10% uit medewerkers van biologische researchlaboratoria (totaal 4.722 personen; gemiddelde *follow-up* duur: 15,7 jaar). In de groep bevonden zich vooral laboratoriummedewerkers die niet-biologische analyses verrichtten, bijvoorbeeld aan voedsel-, water-, grond- en luchtmonsters. Alle deelnemers aan het onderzoek stonden geregistreerd in 1979-1988 in het Finse ASA-register (Finse afkorting, vertaling: *Finnish*

*Register of Workers Exposed to Carcinogens*). Het ASA-register bevat uitsluitend gegevens over chemische carcinogenen.

Uniek aan het onderzoek van Kauppinen c.s. is de inventarisatie van de chemische carcinogenen waaraan de labmedewerkers werden blootgesteld. De meest gerapporteerde carcinogene chemische agentia in Finland zijn: chroom(VI) verbindingen (39% van de labmedewerkers), tetrachloormethaan (24%), cadmium en cadmiumverbindingen (20%), benzeen (19%), chloroform (18%), arseen en arseenverbindingen (15%) en nikkel en nikkelverbindingen (14%). In de paragrafen 5.1.1.2 en 5.1.1.3 is hier nader op ingegaan.

Kauppinen en zijn medewerkers berekenden SIRs (Standardized Incidence Ratio's) en bijbehorende 95% betrouwbaarheidsintervallen voor de laboratoriummedewerkers voor de periode 1980-1999. De referentiecijfers betroffen de Finse bevolking. Het totaal aantal kankerincidenties bedroeg 174; de SIR voor alle kankersoorten was gelijk aan 0,99 (95% BI: 0,85-1,14). Het is opmerkelijk dat de SIR niet verlaagd is. Voor geen enkele vorm van kanker werd een significante verhoging van de SIR gevonden (mannen en vrouwen gecombineerd).

Voor pancreaskanker bedroeg de SIR 0,86 (95% BI: 0,18-2,49), terwijl voor non-Hodgkin's lymfoom een licht verhoogde SIR werd gevonden: 1,46 (95% BI: 0,59-3,00, 7 gevallen). De SIR voor non-Hodgkin's lymfoom was significant verhoogd indien de mannen afzonderlijk werden gezien. De SIR voor hersentumoren (incl. zenuwstelsel) bedroeg 0,71 (95% BI: 0,29-1,46) en voor longkanker 0,53 (95% BI: 0,17-1,22).

De onderzoekers concludeerden dat het epidemiologisch onderzoek geen duidelijk verhoogde risico's op kanker bij Finse laboratoriummedewerkers aan het licht bracht. Zij merkten op, dat de follow-up duur van het cohort (gemiddeld 15,7 jaar) wellicht te kort was om alle beroepsmatige risico's op kanker zichtbaar te maken.

#### **6.2.2.2 Zweedse laboratoriummedewerkers**

In Wennborg H *et al.* (2001) wordt een update van een retrospectief vervolgonderzoek beschreven onder Zweedse medewerkers aan biomedische onderzoekslaboratoria (3.277 personen). Tevens werd een interne controlegroep in het onderzoek betrokken (2.011 personen). De gemiddelde *follow-up* duur wordt niet vermeld in het artikel. Om de blootstelling van het labpersoneel aan carcinogene agentia te beoordelen maakten Wennborg en haar medewerkers gebruik van een vragenlijst. Deze enquête bevatte vragen over het gebruik van chemicaliën, virussen, bacteriën, genetisch gemanipuleerde organismen, etc.

Voor de periode 1970-1994 werden SIRs (Standardized Incidence Ratio's) bepaald door vergelijking van de kankerincidentie van de onderzochte groepen met die van de Zweedse bevolking. Voor een aantal specifieke vormen van kanker berekenden Wennborg c.s. SIRs voor niet-labmedewerkers en voor laboratoriummedewerkers die werkten met resp. radioactieve isotopen, oplosmiddelen en formaldehyde. Ook werden SIRs bepaald voor laboratoriummedewerkers die agentia hanteerden die IARC 1, 2A resp. 2B geclassificeerd waren (zie hoofdstuk 5 voor de betekenis van deze coderingen).

Het totaal aantal incidenties (alle kankersoorten) lag lager dan verwacht. Wennborg *et al.* vonden een significant verhoogde SIR voor huidmelanomen bij vrouwelijke laboratoriummedewerkers die met oplosmiddelen werkten (SIR: 2,73; 95% BI: 1,10-5,63). Eveneens werd een significant verhoogde SIR voor huidmelanomen gevonden bij vrouwen, die in het lab IARC 2B geclassificeerde agentia hanteerden (SIR: 3,15; 95% BI: 1,16-6,85). Eveneens werd een licht verhoogd risico op borstkanker gevonden. De SIR voor borstkanker in de controlegroep was (niet-significant) verlaagd.

De tabellen van Wennborg c.s. bevatten geen afzonderlijke gegevens met betrekking tot pancreaskanker, Non-Hodgkin's lymfoom en maligne hersentumoren. In dit onderzoek werd geen verhoogd risico gevonden voor de totale groep *Lymphohematopoietic tumours* (de meest voorkomende kankersoorten van deze groep zijn: ziekte van Hodgkin, non-Hodgkins lymfoom en leukemie). De

onderzoekers merken op, dat zij bij het oorspronkelijke onderzoek (beschreven in Wennborg *et al.* 1999) 4 gevallen van kwaadaardige hersentumoren hebben aangetroffen; zij ontvingen echter geen informatie over de blootstelling van de betrokken personen. De SIRs voor longkanker waren laag: 0,34 (95% BI: 0,01-1,87) voor vrouwen en 0,66 (95% BI: 0,21-1,54) voor mannen.

Wennborg *et al.* concluderen dat in het relatief jonge Zweedse cohort slechts weinig kankerincidenties voorkwamen. Aangezien een groot aantal medewerkers in het onderzochte cohort slechts een gering jaren gewerkt heeft, is het carcinogene effect van de blootstellingen wellicht verborgen gebleven. De onderzoekers merken echter ook op, dat de blootstellingen in de laboratoria wellicht beperkt zijn doordat de laboratoriummedewerkers zich redelijk hielden aan de stringente veiligheidsmaatregelen in Zweden.

### 6.2.2.3 Israëliische laboratoriummedewerkers

De onderzoekers Shaham, Gurvich en Kneshet publiceerden in 2003 twee artikelen over de kankerincidentie bij Israëliische laboratoriummedewerkers. Het eerste artikel betrof een retrospectief follow-up onderzoek; het tweede artikel besprak een geneste case-control studie (Shaham *J et al.* 2003a, 2003b).

In het follow-up onderzoek werd de kankerincidentie van 4.300 labmedewerkers in de periode 1960-1997 vergeleken met de incidentie van de gehele Israëliische bevolking. De gemiddelde *follow-up* duur bedroeg 17,7 jaar. Shaham *c.s.* splitsten de resultaten naar type laboratorium, naar beroepsklasse en naar *follow-up* duur. Bij de laboratoria werd onderscheid gemaakt tussen: research, bacteriologisch/virologisch, routine, pathologisch, onderhoud, administratief en isotopenlab. De vier beroepsklassen waren: “*routine workers*”, onderzoekers, onderhoudspersoneel en administratief personeel. Ook waren er vier klassen van *follow-up* duren, t.w. 4 jaar of korter, 5-9 jaar, 10-19 jaar, en 20 jaar en langer.

Voor het gehele cohort bedroeg de SIR 1,04 voor alle kankersoorten (95% BI: 0,91-1,18). Dit is opmerkelijk omdat meestal een verlaagd risico wordt gevonden. Voor alle laboratoriumtypen gold dat het geobserveerde aantal kankerincidenties toenam met de *follow-up* duur; de hoogste aantallen bevonden zich in de klasse  $\geq 20$  jaar. Voor een *follow-up* duur van 20 jaar of meer was de SIR (alle kankersoorten) significant verhoogd: 1,35 (95% BI: 1,13-1,61).

Bij vrouwen werden verhoogde SIRs gevonden voor borst-, ovarium- en schildklierkanker. Bij mannen waren de SIRs voor prostaatkanker, leukemie en huidmelanomen verhoogd. Voor vrouwen werden significant verhoogde SIRs gevonden voor borstkanker bij *routine workers*, en bij de laboratoriumtypen research, routine en isotopen.

In het Israëliische cohort werden geen gevallen van pancreaskanker gesignaleerd. In de tabellen zijn geen afzonderlijke gegevens voor Non-Hodgkin's lymfoom opgenomen. De SIR voor hersentumoren (incl. zenuwstelsel) bedroeg 0,26 (95% BI: 0,03-0,96), gebaseerd op 2 gevallen. Voor longkanker werd een significant verlaagde SIR gevonden: 0,37 (95% BI: 0,10-0,94).

Met de geneste *case-control* studie onderzochten Shaham *c.s.* of de verhoogde kankerincidenties bij laboratoriummedewerkers veroorzaakt werden door persoonlijke risicofactoren, zoals rookgedrag, kanker bij familieleden, aantal kinderen, etc. Shaham *et al.* vonden, dat de laboratoriummedewerkers aan 109 agentia blootgesteld waren geweest. De agentia werden als volgt ingedeeld:

- groep 1: bekende humane carcinogenen (IARC klasse 1);
- groep 2: verdachte humane carcinogenen (IARC klasse 2A en 2B);
- groep 3: niet carcinogene chemische agentia;
- groep 4: blootstelling gerelateerd aan het hanteren van proefdieren.

Ook de blootstelling aan ioniserende straling werd meegenomen in het onderzoek.

De conclusie van het onderzoek luidde, dat de verhoogde incidentie niet veroorzaakt werd door persoonlijke risicofactoren. Totaal werden 163 patiënten onderzocht: 76% van alle borstkankers, 87% van alle schildklierkankers, 60% van alle ovarium- en prostaatkankers, 94% van alle huidmelanomen en 50% van de leukemiegevallen waren blootgesteld geweest aan minimaal één bekend humaan carcinogeen.

Vrouwelijke laboratoriummedewerkers verbonden aan een researchlab vertoonden een verhoogd kankerrisico (risk ratio: 2,2 (1,2-4,3)), terwijl de risk ratio voor borstkanker uitkwam op 2,3 (1,1-4,7). Shaham *et al.* concludeerden, dat de beroepsmatige blootstelling aan carcinogene agentia de oorzaak was van de verhoogde kankerincidentie.

#### 6.2.2.4 Nederlandse laboratoriummedewerkers

In 2004 heeft het NKI een artikel gepubliceerd over het oorspronkelijke, door Van Barneveld uitgevoerde onderzoek m.b.t. het voorkomen van kanker bij laboratoriummedewerkers (Barneveld TA van *et al.*, 2004). Bij dit onderzoek richtten de onderzoekers zich op de sterfte door kanker bij laboratoriummedewerkers in een aantal (biologische) onderzoeksinstituten in Nederland. Daarbij werd een vergelijking gemaakt van de kankersterfte onder laboratoriummedewerkers met de Nederlandse bevolking en tevens met een controlegroep. De blootgestelde groep bestond uit 7.307 personen die tussen 1 januari 1960 en 31 december 1992 minimaal een jaar werkzaam waren in één van vier verschillende researchlaboratoria (NKI, RIVM en de universiteiten van Wageningen en Leiden). De controlegroep bestond uit een zoveel mogelijk vergelijkbare groep medewerkers van de betrokken onderzoeksinstituten, die echter geen laboratoriumwerk verrichtten. Het aantal medewerkers in de controlegroep bedroeg 2.404. Het betrof een retrospectief vervolgonderzoek, waarbij de *follow-up* periode liep van 1 januari 1960 tot 1 januari 1995. De gemiddelde *follow-up* duur voor labmedewerkers en controlegroep was per ultimo 1994 resp. 17,3 jaar en 14,6 jaar.

In vergelijking met de algemene bevolking bleek zowel de totale sterfte als de sterfte door kanker bij labmedewerkers lager te liggen. Voor mannen lag de SMR (*Standardized Mortality Rate*) op 0,8 voor kankersterfte en voor vrouwen op 0,7. Echter, vergeleken met de controlegroep bleek het kankersterfterisico licht verhoogd, het relatieve risico bedroeg 1,3 (95% BI: 1,0-1,6). Van Barneveld *et al.* vonden geen significant verhoogd sterfterisico voor de vormen van kanker waar Rachet B *et al.* (2000) op grond van hun onderzoek een mogelijk verhoogd risico verwachtten. De berekende SMRs en de 95% betrouwbaarheidsintervallen (tussen haakjes) staan vermeld in onderstaande tabel.

#### Kankersterfte onder Nederlandse laboratoriummedewerkers, 1960-1994

	SMR mannen (95% BI)	SMR vrouwen (95% BI)
Pancreaskanker	0,7 (0,2-1,6)	1,7 (0,6-4,0)
Non-Hodgkin's Lymfoom	0,2 (0,0-1,4)	1,2 (0,1-4,3)
Maligne hersentumoren	1,0 (0,2-1,9)	0,5 (0,0-3,0)

**Tabel 6.2** SMRs laboratoriummedewerkers voor enkele specifieke kankersoorten

Verrassend is het door Van Barneveld *et al.* gevonden verhoogde sterfterisico door longkanker bij mannelijke labmedewerkers ten opzichte van de controlegroep; het relatieve risico bedroeg 2,5 (95% BI: 1,0-6,3). De SMR voor mannelijke labmedewerkers bedroeg 0,8 (95% BI: 0,6-1,0) ten opzichte van 0,3 (95% BI: 0,1-0,7) voor de controlegroep. De verhoogde longkankersterfte manifesteerde zich vooral bij de wetenschappelijke stafmedewerkers en de laboratoriumtechnici. Bij analyse naar onderzoeksterrein kwam een hoge longkankersterfte aan het licht bij de disciplines: genetica, virologie, plantfysiologie en biochemie/ carcinogenese onderzoek.

Onderzocht is of het verhoogde risico verklaard kon worden door andere rookgewoonten van de indexgroep, maar dat bleek niet het geval. De auteurs achtten het onwaarschijnlijk dat bekende carcinogenen zoals asbest, ioniserende straling, arseen en nikkel verantwoordelijk zouden zijn voor de gevonden verhoogde sterfte door longkanker.

### 6.2.2.5 Franse laboratoriummedewerkers

Een recent uitgevoerd epidemiologisch onderzoek naar de kankersterfte van Franse biologische laboratoriummedewerkers wordt beschreven in Guseva Canu I *et al.* (2007). De auteurs verrichtten retrospectief vervolgonderzoek aan twee cohorten: bioCEA (*French Atomic Energy Commission*) en bioINSERM (*National Institute of Health and Medical Research*). Voor bioCEA liep de *follow-up* periode van 1968 t/m 1994 (aantal 3.509; gemiddelde *follow-up* duur: 20,5 jaar) en voor bioINSERM van 1980 t/m 1993 (aantal 4.966; gemiddelde *follow-up* duur: 10,0 jaar). Voor beide cohorten werden SMRs en 90% betrouwbaarheidsintervallen bepaald door vergelijking met de kankersterfte van de Franse bevolking. Daarnaast werden verdere analyses gemaakt met opsplitsing naar sociaal-economische status en naar beoefende wetenschappelijke discipline (zoals moleculaire biologie, cellulaire biologie, biochemie, etc.).

Uniek voor dit onderzoek is dat van ca. 48% van de labmedewerkers van bioCEA de expositie aan ioniserende straling bekend was. Sinds 1948 droegen deze medewerkers badges waarmee de opgelopen stralingsbelasting werd geregistreerd. Voor iedere medewerker werd een cumulatieve dosis berekend tot de einddatum *follow-up*. Ongeveer 69% van de medewerkers met badges had een cumulatieve stralingsbelasting < 10mSv, bij ca. 21% lag de stralingsdosis tussen 10 mSv en 50 mSv, terwijl ca. 10% blootgesteld was geweest aan een hogere stralingsdosis dan 50 mSv.

Voor beide cohorten gold dat de totale sterfte en de kankersterfte significant lager lagen dan bij de Franse bevolking. De SMR voor alle kankervormen bedroeg 0,66 (90% BI: 0,54-0,80) voor bioCEA; en 0,55 (90% BI: 0,39-0,75) voor bioINSERM. Er werden geen significant verhoogde SMRs geconstateerd voor specifieke vormen van kanker. De analyse naar onderzoeksdiscipline leverde weinig op; geen enkele wetenschappelijke discipline toonde significant verhoogde SMRs.

Voor pancreaskanker bedroegen de SMRs voor BioCEA 0,26 (90% BI: 0,01-1,23) en voor BioINSERM 1,19 (90% BI: 0,21-3,75). In de tabellen zijn geen afzonderlijke gegevens voor Non-Hodgkin's lymfoom en maligne hersentumoren opgenomen. De berekende SMRs voor longkanker waren: BioCEA 0,60 (90% BI: 0,36-0,94); BioINSERM 0,93 (90% BI: 0,43-1,74).

De auteurs rapporteerden dat in het bioCEA cohort een positieve trend werd gevonden voor de sterfte (zowel totaal als door alle kankersoorten) en cumulatieve stralingsdosis. Ter illustratie zijn hieronder de analyse uitkomsten bij een latentieperiode van 20 jaar opgenomen.

#### Kankersterfte onder medewerkers bioCEA cohort, latentieperiode 20 jaar

Cumulatieve stralingsdosis	SMR (90% BI)
0 mSv	0,56 (0,42-0,72)
0-10 mSv	0,66 (0,43-0,98)
10-50 mSv	0,61 (0,24-1,27)
> 50 mSv	2,78 (1,50-4,70)

**Tabel 6.3** Dosis-respons relatie blootstelling aan ioniserende straling laboratoriummedewerkers

Bij andere latentieperioden (0-15 jaar) zijn eveneens verhoogde SMRs bepaald voor blootgestelde medewerkers boven 50 mSv.

Met betrekking tot de dosis-respons relatie moet opgemerkt worden, dat alleen bij een cumulatieve stralingsdosis > 50 mSv sprake is van een verhoogd risico. De SMR in tabel 6.3 is gebaseerd op 11 sterftegevallen; de onderzoekers konden niet corrigeren voor *confounders* zoals roken. Het was beter geweest de gebruikelijke 95% betrouwbaarheid te hanteren in plaats van 90%. Bij een lagere betrouwbaarheid is de kans op toevalseffecten immers groter. De gevonden dosis-respons relatie kan een toevalsvinding zijn.

De onderzoekers achten het noodzakelijk dat hun resultaten m.b.t. het bioCEA cohort bevestigd worden door verder onderzoek.

### 6.3 Conclusies

Het epidemiologisch onderzoek naar de Navajo uraniummijnwerkers (Roscoe RJ *et al.* 1995) toonde overtuigend aan, dat de mijnwerkers een verhoogd risico op longkanker (en enkele niet-kwaadaardige longziekten) liepen. Belangrijke conclusies uit dit epidemiologisch onderzoek zijn:

1. de relatie tussen radonexpositie en longkanker is bekend uit voorafgaand wetenschappelijk onderzoek;
2. de berekende SMR voor longkanker is significant verhoogd;
3. uit de opgestelde dosis-respons relatie blijkt dat het risico op longkanker toeneemt naarmate de mijnwerkers langer/meer zijn blootgesteld aan het radongas.

Het onderzoek van Yin *et al.* (1996) toonde overtuigend een verband aan tussen de blootstelling aan het carcinogeen benzeen en het verhoogde risico op kanker van het hematolymfopoietische systeem, al was het bij dit onderzoek niet mogelijk een dosis-respons relatie op te stellen.

Het tot nu toe uitgevoerde epidemiologische onderzoek naar de beroepsmatige blootstelling van laboratoriummedewerkers is veel minder overtuigend. Het onderzoek leidt niet tot de conclusie dat de laboratoriummedewerkers een duidelijk verhoogd beroeps-gerelateerd risico op kanker lopen. De problemen met het epidemiologisch onderzoek m.b.t. laboratoriummedewerkers zijn:

1. De statistische “power” is dikwijls laag, omdat voor een aantal zeldzame kankersoorten (die mogelijk veroorzaakt worden door blootstelling aan carcinogene agentia) de SIRs/ SMRs gebaseerd worden op één of enkele ziekte- of overlijdensgevallen.
2. In de meeste epidemiologische onderzoeken wordt een statistische betrouwbaarheid van 95% gehanteerd; doordat de berekeningen gewoonlijk voor een groot aantal groepen worden uitgevoerd blijft het mogelijk dat een gevonden (significant) verhoogd risico een toevalsvinding is.
3. Doordat vrijwel alle onderzoeken het risico van labmedewerkers vergelijken met dat van de bevolking wordt het beeld vertekend door *confounders* (verstorende variabelen). Van de recente cohortonderzoeken hadden alleen het Zweedse en het Nederlandse onderzoek een interne controlegroep (Wenborg *et al.* (2001), Barneveld TA van *et al.* (2004)).
4. Bij sommige onderzoeken is misclassificatie (bijvoorbeeld botkanker) opgetreden.
5. Bij een aantal onderzoeken is uitgegaan van sterftegegevens in plaats van de incidentie van kanker; de doodsoorzaken vermeld op overlijdensakten zijn echter niet voor alle vormen van kanker betrouwbaar.
6. Met uitzondering van het bioCEA cohort van Guseva Canu I *et al.* (2007) zijn geen kwantitatieve beoordelingen bekend van de blootstelling van laboratoriummedewerkers. Van het bioCEA cohort is overigens alleen de cumulatieve blootstelling aan radioactieve agentia bekend. Bij veel onderzoeken ontbraken zelfs de gegevens over de blootstelling aan de diverse agentia volledig, met uitzondering van de onderzoeken van Kauppinen T *et al.* (2003) en Wenborg *et al.* (2001).
7. Bij een aantal onderzoeken is de follow-up periode waarschijnlijk te kort om de eventuele gevolgen van beroepsmatige blootstelling aan het licht te brengen (Kauppinen T *et al.* (2003)).

Uit de wetenschappelijke literatuur komen geen grote beroepsmatige risico's voor laboratoriummedewerkers naar voren. In hun overzichtsartikel concluderen Rachet B *et al.* (2000) dat niet uitgesloten kan worden dat voor de volgende vormen van kanker er wél een verhoogd risico bij labmedewerkers aanwezig is: alvleesklier (pancreas), non-Hodgkin's lymfoom en kwaadaardige hersentumoren. Uit het vorige NKI onderzoek is een verhoogde kans op longkanker gevonden voor laboratoriummedewerkers (Barneveld TA van *et al.* (2004)). Voor elk van de vier genoemde kankersoorten luidt de werkhypothese voor het in dit eindverslag beschreven onderzoek dat laboratoriummedewerkers een verhoogde incidentie vertonen. In het volgende hoofdstuk worden de resultaten behandeld.



## 7. Epidemiologisch onderzoek naar de risico's van beroepsmatige blootstelling van laboratoriummedewerkers aan carcinogene agentia (resultaten onderzoek NKI)

In dit hoofdstuk worden de resultaten beschreven van het eigen onderzoek naar de totale sterfte en de kankerincidentie bij Nederlandse laboratoriummedewerkers. Zoals in de inleiding van dit eindverslag is opgemerkt is het onderzoek een update van het oorspronkelijke NKI onderzoek naar het kankerrisico van laboratoriummedewerkers, waarbij de kankersterfte tot en met 1994 is geanalyseerd.

Dit hoofdstuk bestaat uit drie delen. In paragraaf 7.1 wordt de vitale status (levend, overleden of geëmigreerd) op verschillende tijdstippen beschreven. Tevens worden een aantal bestandskenmerken (zoals leeftijd bij opname in het cohort, geslacht, opleiding, etc.) gegeven. In paragraaf 7.2 komen de resultaten van het uitgevoerde sterfteonderzoek aan bod, terwijl de uitkomsten van het kankerincidentieonderzoek m.b.t. de periode 1989-2003 worden beschreven in paragraaf 7.3.

Dit hoofdstuk heeft betrekking op de onderzoeksvragen 3 t/m 5:

*Hoe verhoudt de totale sterfte (alle oorzaken) van de index- en controlegroep in de periode 01.01.1995 t/m 31.12.2006 zich ten opzichte van de bevolkingssterfte? Is de totale sterfte van de indexgroep afwijkend van de sterfte in de controlegroep? Komen de berekende SMRs (alle doodsoorzaken) voor mannen en vrouwen overeen met de bij het vorige onderzoek gevonden SMRs voor de follow-up periode tot 01.01.1995 (Barneveld TA van et al., 2004)?*

*Hoe verhoudt de kankerincidentie (gesplitst naar soort kanker, geslacht, geboortecohort en duur follow-up) bij laboratoriummedewerkers in Nederland zich ten opzichte van de kankerincidentie bij de Nederlandse bevolking?*

*Hoe verhoudt de kankerincidentie (gesplitst naar soort kanker, geslacht, geboortecohort en duur follow-up) bij de personen van de controlegroep zich ten opzichte van de kankerincidentie bij de Nederlandse bevolking?*

De controlegroep werd samengesteld uit personeelsleden van dezelfde instituten als het cohort laboratoriummedewerkers; deze personen verrichtten echter geen laboratoriumwerkzaamheden.

## 7.1 Bestandskenmerken en vitale status.

In tabel 7.1 zijn een aantal bestandskarakteristieken van de index- en de controlegroep vermeld, zoals leeftijd bij opname in het cohort, geslacht, opleiding, etc. Tevens is de vitale status per 31 december 1994 vermeld en de verdeling van de *follow-up* duren per 31 december 2003.

	laboratoriummedewerkers		----- controlegroep -----	
	aantal	%	aantal	%
<b>Aantal medewerkers</b>	7.305		2.403	
<b>Aantal persoonsjaren</b>	126.424		35.037	
<b>Vitale status per ultimo 1994</b>				
- levend	6.374	87,3%	2.168	90,2%
- overleden	548	7,5%	115	4,8%
- geëmigreerd	383	5,2%	120	5,0%
<b>Leeftijd bij opname in cohort</b>				
- <20	554	7,6%	173	7,2%
- 20-29	3.875	53,0%	1.094	45,5%
- 30-39	1.641	22,5%	688	28,6%
- 40-49	774	10,6%	316	13,2%
- ≥50	461	6,3%	132	5,5%
<b>Geslacht</b>				
- man	4.291	58,7%	1.373	57,1%
- vrouw	3.014	41,3%	1.030	42,9%
<b>Opleiding</b>				
- laag	2.031	27,8%	475	19,8%
- middelbaar	1.268	17,4%	510	21,2%
- hoog	4.006	54,8%	1.418	59,0%
<b>Jaar van opname in cohort</b>				
- voor 1970	2.620	35,9%	562	23,4%
- 1970-1979	1.789	24,5%	594	24,7%
- 1980-1989	2.043	28,0%	881	36,7%
- vanaf 1990	853	11,7%	366	15,2%
<b>Duur followup per ultimo 1994 (in jaren)</b>				
- <5	1.096	15,0%	443	18,4%
- 5-9	1.371	18,8%	588	24,5%
- 10-19	1.681	23,0%	626	26,1%
- 20-29	2.140	29,3%	558	23,2%
- ≥30	1.007	13,8%	181	7,5%
<b>Duur followup per ultimo 2003 (in jaren)</b>				
- <5	76	1,1%	27	1,2%
- 5-9	60	0,9%	26	1,2%
- 10-19	2.256	33,7%	986	43,9%
- 20-29	1.642	24,5%	586	26,1%
- ≥30	2.658	39,7%	622	27,7%

**Tabel 7.1** Bestandskenmerken en de vitale status per 31.12.1994 en de verdeling van de follow-up duren per ultimo 2003 van de laboratoriummedewerkers en de controlegroep

Bij vergelijking van tabel 7.1 met tabel 1 van Van Barneveld *et al.* (2004) vallen enkele kleine verschillen in aantallen op:

- zoals vermeld in 3.3.2.1 zijn twee laboratoriummedewerkers en één persoon van de controlegroep uit het bestand verwijderd wegens een ontbrekende geboortedatum;
- een in de loop van 1995 overleden laboratoriummedewerker is door Van Barneveld c.s. reeds in de vitale status per 31.12.1994 verwerkt als overledene; in tabel 7.1 is deze persoon echter meegeteld onder de levenden.
- in de vitale status per 31.12.1994 van tabel 7.1 zijn tien overlijdensgevallen (8 laboratoriummedewerkers, 2 personen van de controlegroep) vóór 1995 verwerkt die pas na het afsluiten van het onderzoek van Van Barneveld *et al.* zijn gemeld.

Ten opzichte van het oorspronkelijke NKI onderzoek was de gemiddelde *follow-up* duur flink toegenomen. Per 31.12.2003 bedroeg het totaal aantal persoonsjaren voor de laboratoriummedewerkers 174.376 en voor de controlegroep 52.390. De gemiddelde *follow-up* duur was voor labmedewerkers per ultimo 2003 26,1 jaar (1994: 17,3) en voor de controlegroep 23,3 jaar (1994: 14,6).

In tabel 7.2 is het verloop in de tijd van de aantallen levenden, overledenen en geëmigreerden van beide groepen weergegeven. De vitale status is bepaald per 1 januari 1989, en tevens per ultimo 1994, 2003 en 2006. Uit de tabel blijkt, dat per 31 december 2006 ca. 15% van de laboratoriummedewerkers is overleden. Voor de controlegroep bedraagt dit percentage ca. 12.

## VITALE STATUS

	01.01.1989		31.12.1994		31.12.2003		31.12.2006	
	Aantal	%	aantal	%	aantal	%	aantal	%
<b>laboratoriummedewerkers</b>								
- levend	6.680	91,4%	6.374	87,3%	5.940	81,3%	5.802	79,4%
- overleden	381	5,2%	548	7,5%	988	13,5%	1.128	15,4%
- geëmigreerd	244	3,3%	383	5,2%	377	5,2%	375	5,1%
<b>controlegroep</b>								
- levend	2.249	93,6%	2.168	90,2%	2.060	85,7%	2.004	83,4%
- overleden	69	2,9%	115	4,8%	223	9,3%	279	11,6%
- geëmigreerd	85	3,5%	120	5,0%	120	5,0%	120	5,0%

**Tabel 7.2** Verloop vitale status van de laboratoriummedewerkers en de controlegroep.

Zoals aangegeven in paragraaf 3.3.2.2. is niet bekend, welke personen zijn geëmigreerd vanaf 1 januari 1995. In tabel 7.2 zijn de per eind 1994 geëmigreerde deelnemers waarvoor later incidentie- en/of overlijdensmeldingen zijn ontvangen gerubriceerd onder “levend” of “overleden”.

### 7.2 Onderzoek naar totale overall sterfte

In tabel 7.3 zijn de uitkomsten van het sterfteonderzoek weergegeven. De SMR (*Standardized Mortality Ratio*) geeft de verhouding weer tussen de sterfte van de betreffende populatie en de Nederlandse bevolking. De SMRs zijn berekend voor de perioden 1961-1994, 1995-2006 en 1961-2006. Tussen haakjes zijn de 95% betrouwbaarheidsintervallen vermeld.

Uit tabel 7.3 blijkt dat de sterfte in beide populaties voor zowel mannen als vrouwen lager lag dan de bevolkingssterfte. Met uitzondering van de vrouwelijke controlegroep is deze ondersterfte significant.

Bij mannen is de sterfte onder de laboratoriummedewerkers het hoogst en bij vrouwen is dit bij de controlegroep het geval. Deze verschillen tussen laboratoriummedewerkers en controlegroep zijn echter niet significant, aangezien de 95%-betrouwbaarheidsintervallen elkaar overlappen.

In de periode 1961-1994 was de sterfte onder mannelijke laboratoriummedewerkers aanzienlijk hoger dan de sterfte in de controlegroep: het verschil tussen de SMRs bedroeg eind 1994 0,22 (0,83 t.o.v. 0,61). Doordat de sterfte van beide groepen in 1995-2006 ongeveer overeenkwam, bedraagt het verschil tussen de SMRs voor de gehele periode 1961-2006 nog 0,11 (0,76 t.o.v. 0,65), dit betekent dus een halvering t.o.v. de periode 1961-1994.

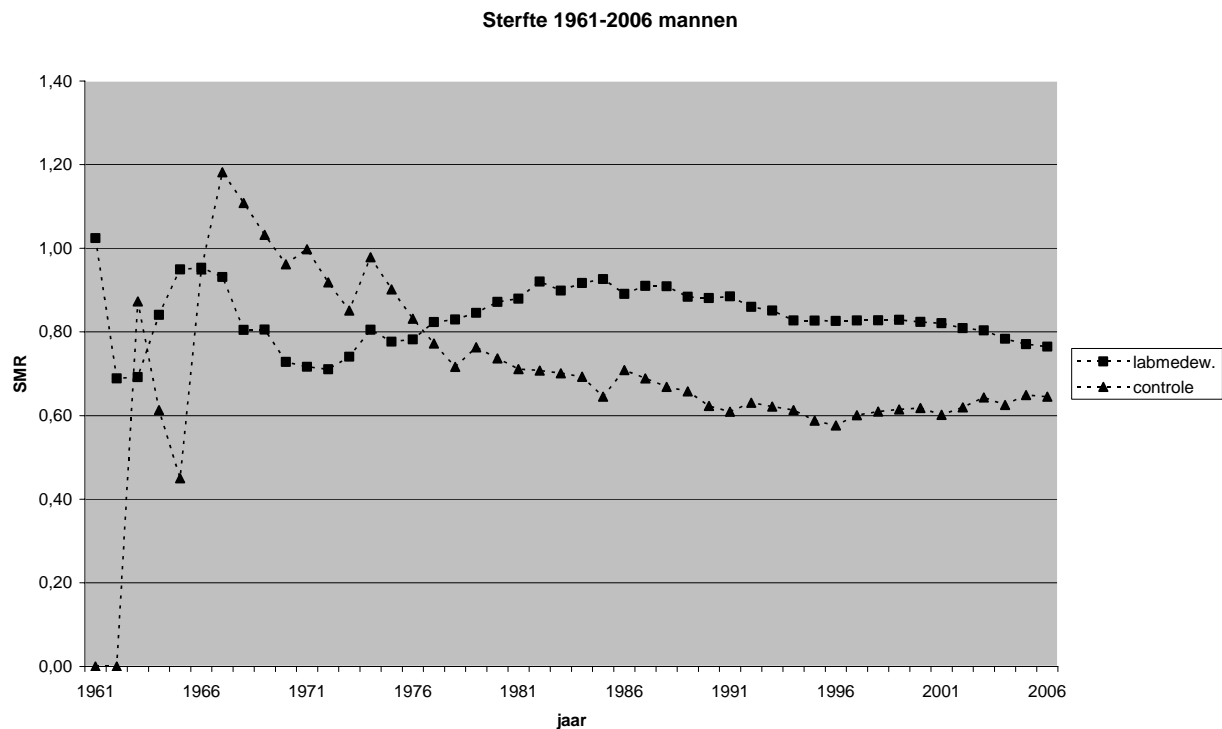
Bij vrouwen blijkt dat tot en met 1994 een hogere sterfte optrad bij de controlegroep in vergelijking met de laboratoriummedewerkers. De SMR voor vrouwelijke labmedewerkers was voor 1995-2006 aanzienlijk hoger dan in de periode daarvoor (0,90 t.o.v. 0,69). Bij vrouwen is in de loop van de tijd het verschil in sterfte tussen beide groepen sterk afgenomen. Het SMR verschil bedraagt per ultimo 2006 0,06 (0,82 t.o.v. 0,88; controlegroep hoogste), terwijl dit per 31.12.1994 nog 0,23 was (0,69 t.o.v. 0,92).

In de grafieken 7.4 en 7.5 is het verloop van de SMRs voor respectievelijk mannelijke en vrouwelijke labmedewerkers en controlepersonen weergegeven. De SMRs in de grafieken zijn steeds bepaald vanaf 1961.

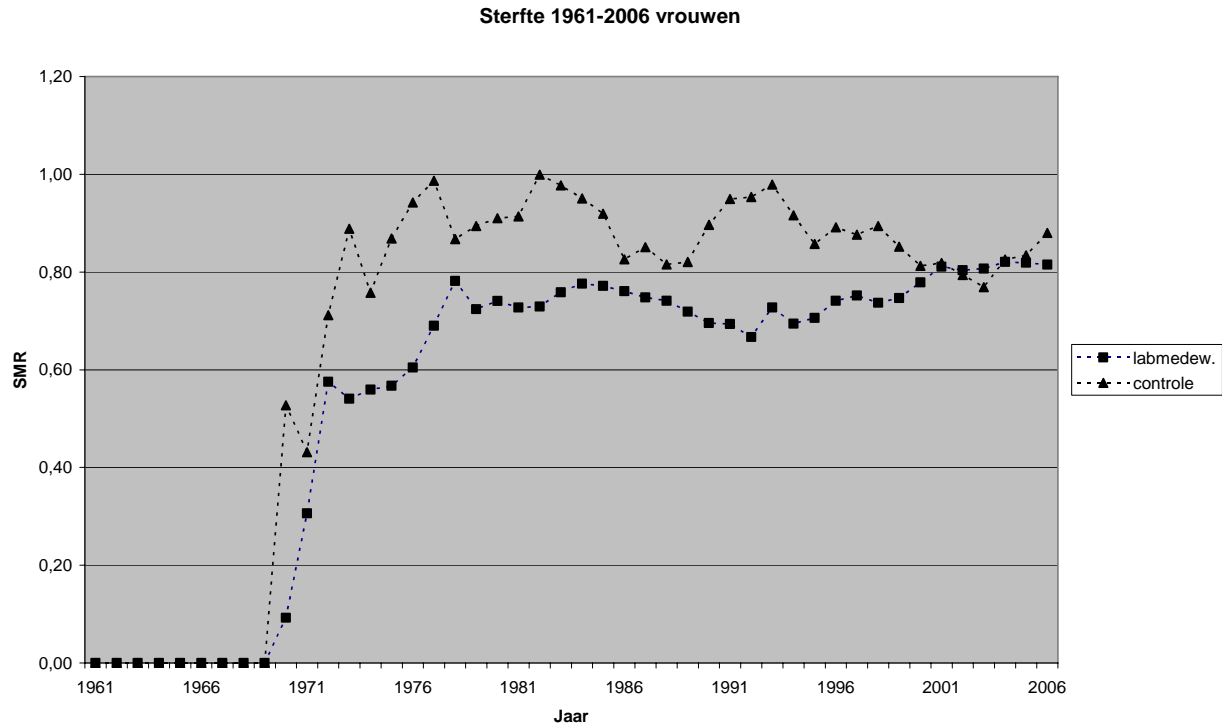
### Sterfte 1961-2006, vergelijking met Nederlandse bevolking

Populatie	-- 1961-1994 -- aantal SMR (95% BI) doden			-- 1995-2006-- aantal SMR (95% BI) doden			-- 1961-2006 -- Aantal SMR (95% BI) Doden		
<b>Mannen</b>									
- labmedewerkers	428	0,83	(0,75-0,91)	358	0,70	(0,63-0,78)	786	0,76	(0,71-0,82)
- controle	80	0,61	(0,49-0,76)	109	0,67	(0,55-0,81)	189	0,65	(0,56-0,74)
<b>Vrouwen</b>									
- labmedewerkers	120	0,69	(0,58-0,83)	222	0,90	(0,79-1,03)	342	0,82	(0,73-0,91)
- controle	35	0,92	(0,64-1,27)	55	0,86	(0,65-1,12)	90	0,88	(0,71-1,08)

**Tabel 7.3** Sterftevergelijking met de Nederlandse bevolking. SMR: Standardized Mortality Ratio. Tussen haakjes is het 95% betrouwbaarheidsinterval aangegeven.



**Grafiek 7.4** Verloop van de SMRs van mannelijke laboratoriummedewerkers en controlepersonen. De SMRs zijn steeds bepaald vanaf 1961; de SMRs geven de verhouding weer van de sterfte t.o.v. de Nederlandse bevolking.



**Grafiek 7.5** Verloop van de SMRs van vrouwelijke laboratoriummedewerkers en controlepersonen. De SMRs zijn steeds bepaald vanaf 1961 en geven de verhouding weer van de sterfte t.o.v. de Nederlandse bevolking.

### 7.3 Onderzoek naar de incidentie van specifieke vormen van kanker

In de tabellen 7.6 en 7.7 zijn de uitkomsten weergegeven van het onderzoek naar de kankerincidentie bij laboratoriummedewerkers en de controlegroep. De SIR (Standardised Incidence Ratio) geeft de verhouding weer van het aantal geobserveerde kankerincidenties in de betreffende populatie en het verwachte aantal incidenties. Zowel voor de teller als voor de noemer van de SIR is de periode 1989-2003 genomen. Het verwachte aantal incidenties is per soort kanker berekend aan de hand van de incidentiecijfers van de Nederlandse bevolking. Deze zijn afhankelijk van het geslacht, de leeftijd en het kalenderjaar. Voor een toelichting bij de persoonsjarenanalyse wordt verwezen naar paragraaf 3.3.3.

Tabel 7.6 bestaat uit twee bladzijden; deze tabel bevat voor alle onderscheiden vormen van kanker het aantal geobserveerde incidentiegevallen, de SIR en het bijbehorende 95% betrouwbaarheidsinterval. De berekeningen zijn zowel voor de laboratoriummedewerkers als voor de controlegroep uitgevoerd. De tabel bevat aparte kolommen voor mannen, vrouwen en gecombineerd. Significante SIRs zijn geel gemerkt.

Tabel 7.7 geeft voor een aantal belangrijke vormen van kanker een uitsplitsing naar *follow-up* duur, zowel voor laboratoriummedewerkers als voor de controlegroep. De onderscheiden *follow-up* duren zijn: 0-9 jaar, 10-19 jaar, 20-29 jaar en  $\geq 30$  jaar.

De startdatum is één jaar na indiensttreding. Ook bij deze berekening zijn de SIRs gebaseerd op de periode 1989-2003. Hier volgt een voorbeeld om de verdeling over de *follow-up* klassen te verduidelijken. Een bepaalde werknemer is in dienst getreden op 1 januari 1965, de startdatum *follow-up* is dus 1 januari 1966. In 2000 is kanker bij deze persoon geconstateerd. Bij de berekening wordt het verwachte aantal incidenties tot 01.01.1989 op nul gesteld (er zijn immers geen observaties gedaan in deze periode). De berekening gebeurt nu volgens tabel 7.8:

<b><i>Follow-up</i> klasse</b>	<b>Incidenties verwacht (jaartal)</b>	<b>Incidenties geobserveerd (jaartal)</b>
0-9 jaar	-	-
10-19 jaar	-	-
20-29 jaar	1989-1995	-
$\geq 30$ jaar	1996-2003	2000

**Tabel 7.8** Voorbeeld berekening medewerker met startdatum *follow-up* 01.01.1966

Ook in tabel 7.7 zijn statistisch significante SIRs aangegeven met een gele kleur.

Uit de tabellen 7.6 en 7.7 blijkt, dat het totaal aantal geobserveerde kankergevallen bij de laboratoriummedewerkers 474 bedraagt (inclusief 8 patiënten met een tweede primaire tumor) en bij de controlegroep 151 (incl. 2 gevallen met een tweede tumor). In paragraaf 3.3.2.3 is een uiteenzetting opgenomen over de beslisregels die zijn gehanteerd ten aanzien van het meenemen van tweede (primaire) tumoren bij patiënten. Hierna volgt een overzicht van de betreffende 10 gevallen.

ID	Sexe	Lab/ Controle	Topografie 1 <sup>e</sup> tumor	Topografie 2 <sup>e</sup> tumor	Tijd tussen 1 <sup>e</sup> en 2 <sup>e</sup> diagnose (jaren)
20772	M	Lab	Testis	Tongue	6,0
20823	M	Lab	Skin (not melanoma)	Prostate	1,5
21677	M	Controle	Prostate	Bladder	0
30003	V	Controle	Skin (not melanoma)	Non-Hodgkin's lymphome	1,0
30101	V	Lab	Breast	Plasma cell tumours	0,5
30864	M	Lab	Skin (not melanoma)	Prostate	6,0
31443	M	Lab	Pyriform sinus	Oesophagus	0
32457	M	Lab	Skin (not melanoma)	Bronchus and lung	9,0
40020	M	Lab	Rectosigmoid junction	Small intestine	0
40239	V	Lab	Non-Hodgkin's lymphome	Rectum	0,3

**Tabel 7.9** Patiënten met twee primaire tumoren

Uit tabel 7.6 blijkt, dat de SIR voor mannelijke laboratoriummedewerkers voor alle kankersoorten (*All Malignant, incl. C44*<sup>2</sup>) 0,85 (afgerond: 0,8; 95% BI: 0,7-1,0) bedraagt, terwijl deze voor vrouwelijke laboratoriummedewerkers 1,09 (afgerond: 1,1; 95% BI: 0,9-1,3) is. De SIRs voor de controlegroep vertonen iets hogere waarden: mannen 0,87 (afgerond 0,9; 95% BI: 0,7-1,1) en vrouwen 1,18 (afgerond 1,2; 95% BI: 0,9-1,5).

Significant verlaagde SIRs zijn gevonden voor:

- **Alle solide tumoren, incl. en excl. C44** (*All Solid*) voor mannelijke laboratoriummedewerkers. Beide SIRs bedragen 0,8; 95% BI: 0,7-0,9.
- **Luchtwegen** (*Resp. S & IntraThoracaal*): de SIR voor de laboratoriummedewerkers (mannen en vrouwen gecombineerd) bedraagt 0,7 (95% BI: 0,5-0,9); voor de controlegroep: 0,4 (95% BI: 0,2-0,7). Bij laboratoriummedewerkers is de SIR voor *Larynx* significant verlaagd. Longkanker (*Bronchus and lung*) is zowel bij labmedewerkers als bij de controlegroep significant verlaagd (mannen en vrouwen gecombineerd).

Significante verhogingen zijn gevonden voor:

- **Leverkanker** (*Liver*) bij vrouwelijke laboratoriummedewerkers, SIR: 8,8 (95% BI: 2,4-22,6). Bij mannelijke laboratoriummedewerkers is de SIR eveneens verhoogd, doch deze verhoging is statistisch niet significant. De verhoogde SIR voor mannen en vrouwen samen is weer wel significant: 3,3 (95% BI: 1,3-6,8).
- **Huidkanker, niet-melanoom** (*Skin, other*) bij vrouwelijke laboratoriummedewerkers, SIR 2,3 (95% BI: 1,2-4,0).
- **Sarcomen of weke delen** (*Soft tissue*). Het betreft niet significante verhogingen voor mannelijke en vrouwelijke laboratoriummedewerkers. Voor de totale groep labmedewerkers is de verhoging wel statistisch significant: 2,4 (95% BI: 1,1-4,5). Bij de controlegroep is de SIR voor mannen (niet-significant) verhoogd: 2,7 (95% BI: 0,3-9,9), terwijl bij de vrouwen geen gevallen voorkwamen.
- **Borstkanker** (*Breast*), zowel bij vrouwelijke labmedewerkers als leden van de controlegroep. De SIR voor labmedewerkers bedraagt 1,3 (95% BI: 1,1-1,6); die voor de controlegroep 1,7 (95% BI: 1,2-2,4).
- **Ureter** bij vrouwelijke laboratoriummedewerkers (gebaseerd op 2 gevallen).
- **Centraal zenuwstelsel, overige** (*Central nerv. system, other/ NOS*): voor de totale laboratoriumgroep (gebaseerd op 2 gevallen).

<sup>2</sup> C44 is de ICD-10 codering voor huidkanker, geen melanoom

Zoals beschreven in paragraaf 2.2 ligt bij het epidemiologisch onderzoek de focus op tumorsoorten waarvoor volgens de literatuur (mogelijk) een verhoogd risico voor laboratoriummedewerkers bestaat, te weten: alvleesklier (pancreas), non-Hodgkin's lymfoom, kwaadaardige hersentumoren en longkanker (Rachet B *et al.* (2000), Barneveld TA van *et al.*, (2004)). Voor elk van de vier genoemde kankersoorten luidt de werkhypothese dat laboratoriummedewerkers een verhoogde incidentie vertonen. In de volgende tabel zijn de uitkomsten (mannen en vrouwen gecombineerd) m.b.t. de werkhypothesen samengevat. De 95% betrouwbaarheidsintervallen staan tussen haakjes vermeld.

Soort kanker	SIR labmedewerkers (95% BI)	SIR controlegroep (95% BI)
Pancreas	1,2 (0,6-2,0)	1,0 (0,2-2,9)
Non-Hodgkin's lymfoom	1,0 (0,5-1,6)	1,2 (0,5-2,7)
Hersenen	0,4 (0,1-1,2)	0,0 (0,0-1,6)
Longen	0,7 (0,5-0,9)	0,5 (0,2-0,8)

**Tabel 7.10** SIRs voor laboratoriummedewerkers en controlegroep voor de kankersoorten waarvoor werkhypothesen zijn opgesteld

Uit de tabel blijkt dat geen significante verhogingen zijn gevonden voor de kankersoorten van de werkhypothesen.

Bij de onderverdeling naar *follow-up* duren (zie tabel 7.7) blijkt dat bij de totale groep labmedewerkers een significante verhoging optreedt bij hematolymfopoietisch systeem (bloed, beenmerg en lymfeklieren) bij duren vanaf 30 jaar (SIR: 1,8 (1,2-2,7)). Bij de controlegroep zijn de SIRs voor borstkanker bij vrouwen significant verhoogd voor de *follow-up* duren “20-29 jaar” en “ $\geq 30$  jaar”.



# Incidentie van kanker bij laboratoriummedewerkers en controlegroep in vergelijking met de Nederlandse Bevolking, 1989-2003

Soort kanker	Laboratoriummedewerkers									Controlegroep								
	Mannen			Vrouwen			Totaal			Mannen			Vrouwen			Totaal		
	Aantal	SIR	95% BI	Aantal	SIR	95% BI	Aantal	SIR	95% BI	Aantal	SIR	95% BI	Aantal	SIR	95% BI	Aantal	SIR	95% BI
All Malignant, incl. C44 *)	261	0,8	0,7-1,0	205	1,1	0,9-1,3	466	0,9	0,9-1,0	83	0,9	0,7-1,1	66	1,2	0,9-1,5	149	1,0	0,8-1,2
All Malignant, excl. C44	247	0,8	0,7-1,0	193	1,1	0,9-1,2	440	0,9	0,8-1,0	74	0,8	0,6-1,0	65	1,2	0,9-1,5	139	1,0	0,8-1,1
All Solid, incl. C44	235	<b>0,8</b>	0,7-0,9	194	1,1	0,9-1,3	429	0,9	0,8-1,0	74	0,8	0,7-1,1	66	1,3	1,0-1,6	140	1,0	0,8-1,2
All Solid, excl. C44	221	<b>0,8</b>	0,7-0,9	182	1,1	0,9-1,2	403	0,9	0,8-1,0	65	0,8	0,6-1,0	65	1,3	1,0-1,6	130	1,0	0,8-1,1
Lip, Oral cav. & Pharynx	7	0,7	0,3-1,4	1	0,3	0,0-1,7	8	0,6	0,3-1,2	1	0,3	0,0-1,7	0	0,0	0,0-3,8	1	0,2	0,0-1,3
Lip	1	0,7	0,0-3,8	0	0,0	0,0-17,0	1	0,6	0,0-3,3	0	0,0	0,0-8,1	0	0,0	0,0-61,5	0	0,0	0,0-7,1
Tongue	2	1,2	0,1-4,4	0	0,0	0,0-5,3	2	0,8	0,1-3,1	0	0,0	0,0-6,8	0	0,0	0,0-17,7	0	0,0	0,0-4,9
Mouth	2	0,8	0,1-2,7	1	0,9	0,0-5,0	3	0,8	0,2-2,3	1	1,2	0,0-6,5	0	0,0	0,0-11,0	1	0,8	0,0-4,7
Salivary glands	0	0,0	0,0-6,2	0	0,0	0,0-12,1	0	0,0	0,0-4,1	0	0,0	0,0-19,5	0	0,0	0,0-39,7	0	0,0	0,0-13,1
Orofarynx	1	0,6	0,0-3,3	0	0,0	0,0-7,1	1	0,4	0,0-2,5	0	0,0	0,0-6,6	0	0,0	0,0-23,1	0	0,0	0,0-5,1
Nasofarynx	0	0,0	0,0-7,6	0	0,0	0,0-30,2	0	0,0	0,0-6,1	0	0,0	0,0-23,5	0	0,0	0,0-92,2	0	0,0	0,0-18,6
Hypofarynx	1	0,7	0,0-4,1	0	0,0	0,0-16,3	1	0,6	0,0-3,5	0	0,0	0,0-8,3	0	0,0	0,0-53,5	0	0,0	0,0-7,2
Farynx, other/NOS	0	0,0	0,0-51,2	0	0,0	0,0-245,9	0	0,0	0,0-42,4	0	0,0	0,0-160,4	0	0,0	0,0-737,8	0	0,0	0,0-131,7
Digestive Tract	58	0,8	0,6-1,1	29	0,9	0,6-1,3	87	0,8	0,7-1,0	18	0,8	0,5-1,3	11	1,2	0,6-2,2	29	0,9	0,6-1,4
Oesophagus	7	1,0	0,4-2,1	1	0,6	0,0-3,3	8	0,9	0,4-1,8	1	0,5	0,0-2,6	0	0,0	0,0-8,1	1	0,4	0,0-2,1
Stomach	10	0,8	0,4-1,4	1	0,3	0,0-1,4	11	0,6	0,3-1,2	1	0,2	0,0-1,4	0	0,0	0,0-3,5	1	0,2	0,0-1,1
Small intestine	1	1,2	0,0-6,9	0	0,0	0,0-8,9	1	0,8	0,0-4,5	0	0,0	0,0-14,4	0	0,0	0,0-31,0	0	0,0	0,0-9,8
Colon, Rectum & Anus	29	0,7	0,5-1,1	18	0,9	0,5-1,3	47	0,8	0,6-1,0	13	1,1	0,6-1,8	9	1,6	0,7-3,0	22	1,2	0,8-1,9
Colon	19	0,8	0,5-1,3	13	0,9	0,5-1,6	32	0,9	0,6-1,2	8	1,1	0,5-2,2	6	1,6	0,6-3,5	14	1,3	0,7-2,1
Rectum & rectosig. junc.	10	0,6	0,3-1,2	5	0,7	0,2-1,7	15	0,7	0,4-1,1	5	1,0	0,3-2,4	3	1,6	0,3-4,7	8	1,2	0,5-2,3
Anus and anal canal	0	0,0	0,0-10,0	0	0,0	0,0-12,9	0	0,0	0,0-5,6	0	0,0	0,0-31,3	0	0,0	0,0-43,4	0	0,0	0,0-18,2
Liver	3	1,8	0,4-5,3	4	<b>8,8</b>	2,4-22,6	7	<b>3,3</b>	1,3-6,9	0	0,0	0,0-7,1	0	0,0	0,0-29,0	0	0,0	0,0-5,7
Gallbladder	1	2,3	0,1-12,7	0	0,0	0,0-4,8	1	0,8	0,0-4,6	0	0,0	0,0-27,9	1	5,2	0,1-28,7	1	3,1	0,1-17,1
Biliary tract	0	0,0	0,0-2,2	0	0,0	0,0-4,2	0	0,0	0,0-1,5	0	0,0	0,0-7,2	1	4,4	0,1-24,5	1	1,4	0,0-7,5
Pancreas	7	1,0	0,4-2,2	5	1,4	0,4-3,2	12	1,2	0,6-2,0	3	1,5	0,3-4,2	0	0,0	0,0-3,8	3	1,0	0,2-2,9
Other & ill def digest.	0	0,0	0,0-11,7	0	0,0	0,0-22,5	0	0,0	0,0-7,7	0	0,0	0,0-38,0	0	0,0	0,0-83,8	0	0,0	0,0-26,3
Resp.S. & IntraThoracaal	49	<b>0,7</b>	0,5-0,9	8	0,6	0,2-1,1	57	<b>0,7</b>	0,5-0,9	9	<b>0,4</b>	0,2-0,8	2	0,5	0,1-1,7	11	<b>0,4</b>	0,2-0,7
Nasal cavity & middle ear	0	0,0	0,0-6,8	0	0,0	0,0-23,2	0	0,0	0,0-5,3	0	0,0	0,0-21,7	0	0,0	0,0-82,0	0	0,0	0,0-17,2
Accessory sinuses	0	0,0	0,0-11,0	0	0,0	0,0-35,5	0	0,0	0,0-8,4	0	0,0	0,0-34,5	0	0,0	0,0-115,3	0	0,0	0,0-26,5
Larynx	0	<b>0,0</b>	0,0-0,6	1	1,4	0,0-7,8	1	<b>0,1</b>	0,0-0,8	0	0,0	0,0-2,0	0	0,0	0,0-17,2	0	0,0	0,0-1,8
Trachea	0	0,0	0,0-23,8	0	0,0	0,0-111,8	0	0,0	0,0-19,6	0	0,0	0,0-75,3	0	0,0	0,0-368,9	0	0,0	0,0-62,5
Bronchus and lung	49	0,8	0,6-1,0	7	0,5	0,2-1,1	56	<b>0,7</b>	0,5-0,9	9	<b>0,5</b>	0,2-0,9	2	0,5	0,1-1,8	11	<b>0,5</b>	0,2-0,8
Thymus	0	0,0	0,0-25,4	0	0,0	0,0-44,4	0	0,0	0,0-16,3	0	0,0	0,0-78,5	0	0,0	0,0-136,6	0	0,0	0,0-49,8
Resp.& intrath: other/NOS	0	0,0	0,0-12,5	0	0,0	0,0-54,2	0	0,0	0,0-10,2	0	0,0	0,0-39,7	0	0,0	0,0-175,7	0	0,0	0,0-32,4
Bone and joint	0	0,0	0,0-7,6	0	0,0	0,0-13,3	0	0,0	0,0-4,8	0	0,0	0,0-23,2	0	0,0	0,0-41,0	0	0,0	0,0-14,8
Melanoma of skin	15	1,7	1,0-2,8	8	1,0	0,4-1,9	23	1,4	0,9-2,0	3	1,1	0,2-3,1	6	2,2	0,8-4,7	9	1,6	0,7-3,0
Skin, other	14	0,9	0,5-1,5	12	<b>2,3</b>	1,2-4,0	26	1,3	0,8-1,8	9	1,9	0,9-3,7	1	0,7	0,0-4,1	10	1,7	0,8-3,1

Inclusief 10 patiënten met een tweede primaire tumor, bij de totaalstellingen ("All Malignant incl./excl. C44" en "All Solid incl./excl. C44") zijn deze patiënten eenmaal meegeteld

\*) C44: Skin, not melanoma

# Incidentie van kanker bij laboratoriummedewerkers en controlegroep in vergelijking met de Nederlandse Bevolking, 1989-2003 (vervolg)

Soort kanker	Laboratoriummedewerkers									Controlegroep								
	Mannen			Vrouwen			Totaal			Mannen			Vrouwen			Totaal		
	Aantal	SIR	95% BI	Aantal	SIR	95% BI	Aantal	SIR	95% BI	Aantal	SIR	95% BI	Aantal	SIR	95% BI	Aantal	SIR	95% BI
Mesothelioma	3	1,0	0,2-3,0	0	0,0	0,0-15,3	3	0,9	0,2-2,7	1	1,1	0,0-6,0	0	0,0	0,0-53,5	1	1,0	0,0-5,6
Kaposi's sarcoma	0	0,0	0,0-4,4	0	0,0	0,0-136,6	0	0,0	0,0-4,3	1	3,6	0,1-19,9	0	0,0	0,0-461,1	1	3,5	0,1-19,3
Soft tissue	5	2,2	0,7-5,1	4	2,6	0,7-6,7	9	<b>2,4</b>	1,1-4,5	2	2,7	0,3-9,9	0	0,0	0,0-7,9	2	1,7	0,2-6,1
Breast	0	0,0	0,0-6,8	93	<b>1,3</b>	1,1-1,6	93	<b>1,3</b>	1,1-1,6	0	0,0	0,0-21,7	38	<b>1,7</b>	1,2-2,4	38	<b>1,7</b>	1,2-2,3
Female Genital Organs				20	0,9	0,5-1,3	20	0,9	0,5-1,3				6	0,9	0,3-1,9	6	0,9	0,3-1,9
Vulva				0	0,0	0,0-3,4	0	0,0	0,0-3,4				0	0,0	0,0-12,4	0	0,0	0,0-12,4
Vagina				1	4,1	0,1-22,7	1	4,1	0,1-22,7				0	0,0	0,0-52,0	0	0,0	0,0-52,0
Cervix uteri				3	0,6	0,1-1,7	3	0,6	0,1-1,7				1	0,6	0,0-3,2	1	0,6	0,0-3,2
Corpus uteri				5	0,6	0,2-1,3	5	0,6	0,2-1,3				3	1,2	0,2-3,5	3	1,2	0,2-3,5
Uterus, NOS				0	0,0	0,0-141,9	0	0,0	0,0-141,9				0	0,0	0,0-461,1	0	0,0	0,0-461,1
Ovary				11	1,4	0,7-2,5	11	1,4	0,7-2,5				2	0,9	0,1-3,1	2	0,9	0,1-3,1
Fem.gen.org: other/NOS				0	0,0	0,0-14,8	0	0,0	0,0-14,8				0	0,0	0,0-52,0	0	0,0	0,0-52,0
Placenta				0	0,0	0,0-115,3	0	0,0	0,0-115,3				0	0,0	0,0-307,4	0	0,0	0,0-307,4
Male Genital Organs	53	1,0	0,7-1,3				53	1,0	0,7-1,3	20	1,2	0,7-1,9				20	1,2	0,7-1,9
Penis	0	0,0	0,0-4,6				0	0,0	0,0-4,6	0	0,0	0,0-14,7				0	0,0	0,0-14,7
Prostate	47	0,9	0,7-1,2				47	0,9	0,7-1,2	18	1,2	0,7-1,8				18	1,2	0,7-1,8
Testis	6	2,0	0,7-4,4				6	2,0	0,7-4,4	2	2,0	0,2-7,3				2	2,0	0,2-7,3
Male gen.org: other/NOS	0	0,0	0,0-28,2				0	0,0	0,0-28,2	0	0,0	0,0-90,0				0	0,0	0,0-90,0
Urinary Tract	23	0,9	0,6-1,4	9	1,5	0,7-2,8	32	1,0	0,7-1,4	9	1,2	0,5-2,2	1	0,6	0,0-3,4	10	1,1	0,5-1,9
Kidney	5	0,6	0,2-1,4	4	1,3	0,3-3,2	9	0,8	0,4-1,5	1	0,4	0,0-2,1	0	0,0	0,0-4,2	1	0,3	0,0-1,6
Renal pelvis	0	0,0	0,0-3,7	0	0,0	0,0-11,5	0	0,0	0,0-2,8	0	0,0	0,0-12,2	0	0,0	0,0-43,4	0	0,0	0,0-9,5
Ureter	0	0,0	0,0-6,0	2	<b>13,1</b>	1,6-47,2	2	2,6	0,3-9,4	0	0,0	0,0-19,8	0	0,0	0,0-92,2	0	0,0	0,0-16,3
Bladder	18	1,2	0,7-1,9	3	1,3	0,3-3,8	21	1,2	0,7-1,8	8	1,7	0,8-3,4	1	1,6	0,0-9,2	9	1,7	0,8-3,3
Urinary organs, other/NOS	0	0,0	0,0-12,5	0	0,0	0,0-68,3	0	0,0	0,0-10,6	0	0,0	0,0-41,4	0	0,0	0,0-263,5	0	0,0	0,0-35,8
Eye, Brain & Centr.Nerv.s.	3	0,5	0,1-1,5	3	1,1	0,2-3,1	6	0,7	0,3-1,5	0	0,0	0,0-1,9	0	0,0	0,0-4,2	0	0,0	0,0-1,3
Eye and adnexa	0	0,0	0,0-5,6	1	2,9	0,1-16,1	1	1,0	0,0-5,5	0	0,0	0,0-17,3	0	0,0	0,0-35,1	0	0,0	0,0-11,6
Meninges	0	0,0	0,0-61,5	0	0,0	0,0-65,9	0	0,0	0,0-31,5	0	0,0	0,0-194,2	0	0,0	0,0-217,0	0	0,0	0,0-99,7
Brain	2	0,4	0,0-1,4	1	0,4	0,0-2,4	3	0,4	0,1-1,2	0	0,0	0,0-2,3	0	0,0	0,0-5,0	0	0,0	0,0-1,6
Centr.nerv.sys, other/NOS	1	6,7	0,2-37,4	1	12,7	0,3-70,5	2	<b>8,8</b>	1,1-31,7	0	0,0	0,0-73,8	0	0,0	0,0-136,6	0	0,0	0,0-47,9
Thyr., Adren. & End.Gl.	0	0,0	0,0-3,3	2	1,2	0,1-4,4	2	0,7	0,1-2,6	1	2,8	0,1-15,7	0	0,0	0,0-6,8	1	1,1	0,0-6,2
Thyroid gland	0	0,0	0,0-4,1	2	1,3	0,2-4,8	2	0,8	0,1-3,0	1	3,4	0,1-19,0	0	0,0	0,0-7,4	1	1,3	0,0-7,0
Adrenal gland	0	0,0	0,0-26,0	0	0,0	0,0-34,5	0	0,0	0,0-14,8	0	0,0	0,0-82,0	0	0,0	0,0-108,5	0	0,0	0,0-46,7
Other endocrine glands	0	0,0	0,0-65,9	0	0,0	0,0-167,7	0	0,0	0,0-47,9	0	0,0	0,0-204,9	0	0,0	0,0-527,0	0	0,0	0,0-147,6
Prim.unkn. or ill def.	11	0,8	0,4-1,5	6	1,0	0,4-2,1	17	0,9	0,5-1,4	1	0,2	0,0-1,4	1	0,6	0,0-3,3	2	0,3	0,0-1,3
HaematoLymphoPoetic Sys	26	1,1	0,7-1,6	12	1,1	0,6-1,9	38	1,1	0,8-1,5	9	1,2	0,6-2,3	1	0,3	0,0-1,8	10	1,0	0,5-1,8
Hodgkin's disease	1	0,7	0,0-3,6	0	0,0	0,0-5,5	1	0,5	0,0-2,5	0	0,0	0,0-7,3	0	0,0	0,0-16,0	0	0,0	0,0-5,0
Non Hodgkin lymphoma	10	1,0	0,5-1,8	5	1,0	0,3-2,2	15	1,0	0,5-1,6	5	1,5	0,5-3,5	1	0,7	0,0-3,7	6	1,2	0,5-2,7
Immunoprol. disease	2	4,0	0,5-14,6	0	0,0	0,0-21,3	2	3,0	0,4-10,8	1	6,7	0,2-37,1	0	0,0	0,0-80,2	1	5,1	0,1-28,4
Multiple myeloma	3	0,8	0,2-2,3	4	2,2	0,6-5,7	7	1,2	0,5-2,6	2	1,7	0,2-6,1	0	0,0	0,0-7,7	2	1,2	0,1-4,3
Leukaemia	10	1,5	0,7-2,7	3	1,0	0,2-2,9	13	1,3	0,7-2,3	1	0,5	0,0-2,6	0	0,0	0,0-4,3	1	0,3	0,0-1,9

Inclusief 10 patiënten met een tweede primaire tumor, bij de totaalstellingen ("All Malignant incl./excl. C44" en "All Solid incl./excl. C44") zijn deze patiënten eenmaal meegeteld

\*) C44: Skin, not melanoma

**Tabel 7.6** Kankerincidentie bij laboratoriummedewerkers en controlegroep in vergelijking met de Nederlandse bevolking, 1989-2003.

## Incidentie naar followup-duur, vergelijking met Nederlandse bevolking 1989-2003

Soort kanker	0-9 jaar			10-19 jaar			20-29 jaar			≥30 jaar			Totaal *)			
	Obs.	SIR	95% BI	Obs.	SIR	95% BI	Obs.	SIR	95% BI	Obs.	SIR	95% BI	Obs.	SIR	95% BI	
LABORATORIUMMEDEWERKERS																
All malignant, incl. C44 **) - Male	10	0,6	0,3-1,1	41	0,9	0,7-1,3	90	0,9	0,7-1,1	126	0,8	0,7-1,0	267	(6)	0,9	0,8-1,0
All malignant, incl. C44 - Female	11	0,9	0,4-1,6	32	1,0	0,7-1,4	80	1,1	0,9-1,4	84	1,2	0,9-1,4	207	(2)	1,1	1,0-1,3
All Solid, incl. C44 - Male	9	0,6	0,3-1,2	38	0,9	0,7-1,3	83	0,9	0,7-1,1	111	0,8	0,7-1,0	241	(6)	0,8	0,7-1,0
All Solid, incl. C44 - Female	11	0,9	0,5-1,7	32	1,0	0,7-1,5	78	1,2	0,9-1,5	74	1,1	0,9-1,4	195	(1)	1,1	1,0-1,3
Digestive Tract - Male & Female	4	0,9	0,3-2,4	11	0,8	0,4-1,4	30	0,8	0,6-1,2	42	0,8	0,6-1,1	87	(3)	0,8	0,7-1,0
Bronchus and Lung - Male & Female	0	0,0	0,0-1,2	5	0,5	0,2-1,1	23	0,9	0,5-1,3	28	0,8	0,5-1,1	56	(1)	0,7	0,5-0,9
Breast - Female	5	1,0	0,3-2,3	16	1,1	0,7-1,9	37	1,3	0,9-1,9	35	1,4	1,0-2,0	93	(0)	1,3	1,1-1,6
Melanoma of skin - Male & Female	2	0,8	0,1-2,9	8	1,9	0,8-3,6	8	1,5	0,6-2,9	5	1,1	0,3-2,5	23	(0)	1,4	0,9-2,0
HaematoLymphoPoetic Sys. -Male & Female	1	0,3	0,0-1,9	3	0,5	0,1-1,4	9	0,8	0,4-1,5	25	1,8	1,2-2,7	38	(1)	1,1	0,8-1,5
Urinary Tract - Male & Female	0	0,0	0,0-2,9	4	0,9	0,3-2,4	13	1,2	0,7-2,1	15	1,0	0,5-1,6	32	(0)	1,0	0,7-1,4
CONTROLEGROEP																
All malignant, incl. C44 - Male	10	1,3	0,6-2,4	14	0,7	0,4-1,1	28	0,8	0,5-1,2	32	1,0	0,7-1,4	84	(1)	0,9	0,7-1,1
All malignant, incl. C44 - Female	7	0,9	0,4-1,9	13	0,9	0,5-1,5	25	1,3	0,9-2,0	22	1,4	0,9-2,2	67	(1)	1,2	0,9-1,5
All Solid, incl. C44 - Male	9	1,4	0,6-2,6	12	0,6	0,3-1,1	27	0,8	0,6-1,2	27	0,9	0,6-1,3	75	(1)	0,9	0,7-1,1
All Solid, incl. C44 - Female	7	1,0	0,4-2,0	13	0,9	0,5-1,6	25	1,4	0,9-2,1	21	1,5	0,9-2,2	66	(0)	1,2	1,0-1,6
Digestive Tract - Male & Female	4	1,7	0,5-4,5	8	1,2	0,5-2,4	11	1,0	0,5-1,7	6	0,6	0,2-1,2	29	(0)	0,9	0,6-1,3
Bronchus and Lung - Male & Female	2	1,2	0,1-4,4	1	0,2	0,0-1,1	3	0,3	0,1-1,0	5	0,6	0,2-1,5	11	(0)	0,5	0,2-0,8
Breast - Female	2	0,6	0,1-2,2	7	1,1	0,5-2,3	17	2,3	1,3-3,6	12	2,3	1,2-4,0	38	(0)	1,7	1,2-2,4
Melanoma of skin - Male & Female	2	1,7	0,2-6,1	1	0,5	0,0-3,0	3	1,9	0,4-5,5	3	3,0	0,6-8,9	9	(0)	1,6	0,7-3,0
HaematoLymphoPoetic Sys. -Male & Female	1	0,7	0,0-4,0	2	0,7	0,1-2,7	1	0,3	0,0-1,6	6	2,1	0,8-4,5	10	(1)	1,0	0,5-1,8
Urinary Tract - Male & Female	3	4,5	0,9-13,0	1	0,5	0,0-2,7	6	1,7	0,6-3,7	0	0,0	0,0-1,1	10	(1)	1,1	0,5-1,9

\*) Inclusief 10 patiënten met een tweede primaire tumor; aantallen zijn tussen haakjes vermeld

\*\*) C44: Skin, not melanoma

**Tabel 7.7** Kankerincidentie bij laboratoriummedewerkers en controlegroep in vergelijking met de Nederlandse bevolking, indeling naar follow-up duur.

## 8. Discussie epidemiologisch onderzoek

In dit hoofdstuk zullen de resultaten van het uitgevoerde epidemiologisch onderzoek naar sterfte en kankerincidentie bij laboratoriummedewerkers worden bediscussieerd. Het doel is de beantwoording van de laatste 2 onderzoeksvragen (no.'s 6 en 7):

*Komen de uitkomsten van het uitgevoerde epidemiologische onderzoek naar de kankerincidentie bij Nederlandse laboratoriummedewerkers en de controlegroep (gesplitst naar soort kanker) overeen met het eerder door het NKI gepubliceerde onderzoek naar de kankersterfte in dezelfde groepen (Barneveld TA van et al., 2004)?*

*Komen de uitkomsten van het uitgevoerde epidemiologische onderzoek naar de kankerincidentie bij Nederlandse laboratoriummedewerkers overeen met de onderzoeksresultaten van soortgelijke studies bij laboratoriumpersoneel in het buitenland?*

Dit hoofdstuk bestaat uit 3 paragrafen. In de eerste paragraaf wordt de incidentie van alle kankersoorten besproken. De tweede paragraaf gaat gedetailleerd in op de resultaten van het incidentieonderzoek m.b.t. bepaalde vormen van kanker; daarbij wordt tevens aandacht besteed aan de vooraf opgestelde werkhypothesen voor de kankersoorten waarbij op grond van eerder epidemiologisch onderzoek een verhoogd risico voor laboratoriummedewerkers niet valt uit te sluiten. Het hoofdstuk wordt afgesloten met een beschouwing over de sterke en zwakke punten van het epidemiologisch onderzoek.

### 8.1 Alle kankersoorten

Bij het oorspronkelijke NKI onderzoek (Van Barneveld TA van et al., 2004) werd een duidelijk *healthy worker effect* gevonden voor de totale sterfte en de kankersterfte t/m 1994 bij zowel de laboratoriummedewerkers als de controlegroep. Arrighi HM et al. (1994) beschouwen het *healthy worker effect* als een continue selectieproces met drie onderliggende processen. Het eerste proces is het initiële selectieproces bij indiensttreding. In de groep actieve werknemers is een tweede, continue selectieproces werkzaam doordat relatief ongezonde individuen ontslag nemen. Als derde proces noemen Arrighi et al. het *time-since-hire effect*: de afname van de gezondheidstoestand van werknemers vanaf hun ontslagdatum. Doordat ontslaggevallen deel uit blijven maken van het cohort wordt alleen het effect van het initiële proces bij indiensttreding (het *healthy hire effect*) zichtbaar. Overigens veronderstelt men dat het *healthy worker effect* voor kanker minder is dan voor overige aandoeningen.

Het effect wordt bij de labmedewerkers en de controlegroep nog versterkt door de sociaal-economische verschillen met de bevolking. Roken en alcoholconsumptie liggen lager dan gemiddeld, waardoor hart- en vaatziekten en ziekten van de ademhalingsorganen (zoals longkanker) minder vaak voorkomen. Rachet B et al. (2000) concluderen in hun artikel, dat het *healthy worker effect* bij veel van de onderzochte studies een verlaagd risico op kanker bij laboratoriummedewerkers veroorzaakt in vergelijking met de algemene bevolking.

Bij het sterfteonderzoek (alle oorzaken) 1995-2006 blijft het *healthy worker effect* zichtbaar bij mannelijke en vrouwelijke laboratoriummedewerkers en tevens bij de controlegroep. Met uitzondering van de vrouwen van de controlegroep is de ondersterfte voor alle groepen voor de periode 1961-2006 statistisch significant. In vergelijking met de onderzoeksresultaten van Van Barneveld c.s. zijn de verschillen in sterfte tussen labmedewerkers en controlegroep na 1994 afgenomen.

Bij het uitgevoerde incidentieonderzoek wordt het *healthy worker effect* alleen zichtbaar bij de resultaten van de mannen. Voor de mannelijke labmedewerkers bedraagt de SIR voor alle kankersoorten 0,8 (95% BI: 0,7-1,0) en bij de controlegroep 0,9 (95% BI: 0,7-1,1). De SIRs voor alle

solide tumoren (inclusief en exclusief C44) is voor mannelijke laboratoriummedewerkers significant verlaagd.

Bij vrouwen zijn echter (niet-significant) verhoogde SIRs voor alle kankersoorten gevonden: laboratoriummedewerkers 1,1 (95% BI: 0,9-1,3) en controlegroep: 1,2 (95% BI: 0,9-1,5). Deze verhoogde SIRs bij vrouwen worden veroorzaakt door een verhoogde incidentie van borstkanker. Op de oorzaken wordt nader ingegaan in paragraaf 8.2.5.

De verdeling naar *follow-up* duur van de incidentie van alle tumoren (incl. C44) 1989-2003 (zie tabel 7.7) toont voor mannen geringe verschillen tussen de onderscheiden klassen naar *follow-up* duur. Bij de vrouwen (zowel laboratoriummedewerkers als controlegroep) stijgt de SIR van alle tumoren (incl. C44) naarmate de *follow-up* duur langer wordt. Dit wordt veroorzaakt door een verhoogd risico op borstkanker bij de follow-up duren 20-29 jaar en  $\geq 30$  jaar. Overigens is het risico bij de controlegroep aanmerkelijk hoger dan bij de labmedewerkers.

## 8.2 Specifieke kankersoorten

### 8.2.1 Pancreaskanker

Voor pancreaskanker werd vooraf een werkhypothese opgesteld. Rachet B *et al.* (2000) concludeerden in hun reviewartikel dat laboratoriummedewerkers mogelijk een verhoogd risico op pancreaskanker lopen (risk ratio: 0,5-6,3). Deze conclusie was vooral gebaseerd op twee onderzoeken waarbij een verhoogde SMR voor pancreaskanker werd gevonden; slechts in één geval (een onderzoek onder stafleden van het Pasteur Instituut in Parijs) ging het om een statistisch significante verhoging. Dit betrof alleen de vrouwelijke laboratoriummedewerkers (zie ook: Cordier S *et al.*, 1995).

Indien geen beroepsmatig risico op pancreaskanker bij laboratoriummedewerkers aanwezig zou zijn, dan zou men eerder een verlaagd risico verwachten bij deze beroepsgroep (Rachet B *et al.* (2000)). Roken is namelijk een risicofactor bij deze vorm van kanker en de consumptie van tabak ligt bij labmedewerkers gemiddeld lager dan bij de bevolking.

Kauppinen T *et al.* (2003) vonden voor Finse laboratoriummedewerkers een SIR van 0,86 (95% BI: 0,18-2,49). Bij de twee Franse cohorten werden SMRs bepaald van resp. 0,26 (90% BI: 0,01-1,23) en 1,19 (90% BI: 0,21-3,75) (Guseva Canu I *et al.* (2007)).

Barneveld TA van *et al.* (2004) berekenden een verlaagde SMR voor mannelijke laboratoriummedewerkers: 0,7 (95% BI: 0,2-1,6), terwijl bij de vrouwelijke laboratoriummedewerkers een (niet-significante) verhoging van de SMR werd gevonden: 1,7 (95% BI: 0,6-4,0). Bij het incidentieonderzoek 1989-2003 werden overeenkomstige resultaten voor pancreaskanker gevonden: SIR 1,0 (95% BI: 0,4-2,2) voor mannelijke en 1,4 (95% BI: 0,4-3,2) voor vrouwelijke laboratoriummedewerkers. De niet significante verhoging voor de vrouwen is gebaseerd op 5 gevallen. Omdat bij het incidentieonderzoek geen significante verhoging is gevonden kan de werkhypothese m.b.t. een verhoogd risico op pancreaskanker voor labmedewerkers niet bevestigd worden. De recente literatuur biedt ook geen ondersteuning voor een verhoogd risico van pancreaskanker bij laboratoriummedewerkers.

### 8.2.2 Non-Hodgkin's lymfoom

Vooraf werd voor Non-Hodgkin's lymfoom de werkhypothese opgesteld, dat laboratoriummedewerkers een verhoogd risico lopen op deze ziekte. Rachet B *et al.* (2000) bepaalden een risk ratio van 0,6-51,5. Het hoogste risico op Non-Hodgkin's lymfoom was aangetroffen bij stafmedewerkers van het Pasteur Instituut te Parijs, werkzaam in de disciplines (micro)genetica en moleculaire biologie. De patiënten met Non-Hodgkin's lymfoom hadden gewerkt met bepaalde chemische agentia, zoals ethidiumbromide en acrylamide en tevens met radioactieve agentia (Cordier S *et al.*, 1995).

Kauppinen T *et al.* (2003) vonden voor Finse laboratoriummedewerkers een SIR van 1,46 (95% BI: 0,59-3,00).

In het voorgaande Nederlandse onderzoek werd voor mannen een SMR van 0,2 gevonden (95% BI: 0,0-1,4) en voor vrouwen 1,2 (95% BI: 0,1-4,3) (Barneveld TA van *et al.*, 2004). De incidenties in de periode 1989-2003 bij de labmedewerkers komen overeen met die van de Nederlandse bevolking (voor mannen en vrouwen gecombineerd bedroeg de SIR 1,0 (95% BI: 0,5-1,6), gebaseerd op 15 gevallen. De SIR voor de controlegroep lag hier iets boven (1,2 (95% BI: 0,5-2,7)). Op grond van deze resultaten zijn er geen aanwijzingen voor een verhoogd risico voor laboratoriummedewerkers op Non-Hodgkins's lymfoom. De werkhypothese kan niet bevestigd worden.

### 8.2.3 Maligne hersentumoren

Ook voor maligne hersentumoren gold een werkhypothese met de verwachting dat laboratoriummedewerkers een verhoogd risico lopen op deze ziekte. Rachet B *et al.* (2000) bepaalden een risk ratio van 0,7-9,4 voor maligne hersentumoren. In diverse onderzoeken is een verhoogde incidentie of sterfte m.b.t. kwaadaardige hersentumoren aan het licht gekomen, met de kanttekening dat het steeds kleine aantallen betrof.

Kaappinen T *et al.* (2003) vonden voor Finse laboratoriummedewerkers een SIR van 0,71 (95% BI: 0,29-1,46), terwijl voor Israëlische labmedewerkers 0,26 (95% BI: 0,03-0,96) werd gevonden (Shaham J *et al.*, 2003a).

De SMR voor Nederlandse labmedewerkers bedroeg 1,0 (95% BI: 0,2-1,9) voor mannen en 0,5 (95% BI: 0,0-3,0) voor vrouwen (Barneveld TA van *et al.*, 2004). Ook het incidentieonderzoek toonde geen verhoogd risico: de SIRs voor mannelijke en vrouwelijke laboratoriummedewerkers waren gelijk aan 0,4. De conclusie is dat er geen sprake is van een verhoogd risico op maligne hersentumoren voor laboratoriummedewerkers. De werkhypothese kan dus niet bevestigd worden.

### 8.2.4 Longkanker

Biologische laboratoriummedewerkers vertonen gewoonlijk een lagere incidentie van longkanker dan de algehele bevolking. Slechts een enkele studie houdt rekening met *confounding* door te corrigeren voor rookgewoonten (Rachet B *et al.* (2000)). Ook de na 2000 gepubliceerde onderzoeken naar het kankerrisico bij Finse, Zweedse, Israëlische en Franse laboratoriummedewerkers laten verlaagde SIRs (of SMRs) zien voor longkanker (Kaappinen T *et al.* (2003), Wenborg H *et al.* (2001), Shaham J *et al.* (2003a), Guseva Canu I *et al.* (2007)). Bij deze onderzoeken werd niet gecorrigeerd voor roken; alleen het Zweedse onderzoek had een interne controlegroep.

Er zijn wel aanwijzingen dat beroepsmatige blootstelling aan organische oplosmiddelen zoals benzeen en toluen een verhoogd risico oplevert voor longkanker (Lyng E. *et al.* (1997)). Barneveld TA van *et al.* (2004) noemen een aantal andere chemische agentia die longkanker zouden kunnen veroorzaken, zoals asbest, arseen- en nikkelverbindingen, etc. Ook radioactieve agentia vormen een risicofactor.

Gezien de uitkomsten van buitenlands epidemiologisch onderzoek was het verrassend dat van Barneveld *et al.* een verhoogd sterfterisico door longkanker vonden bij mannelijke labmedewerkers; het relatieve risico bedroeg 2,5 (95% BI: 1,0-6,3). De SMR voor mannelijke labmedewerkers bedroeg 0,8 (95% BI: 0,6-1,0) ten opzichte van 0,3 (95% BI: 0,1-0,7) voor de controlegroep. De verhoogde longkankersterfte manifesteerde zich vooral bij de wetenschappelijke stafmedewerkers en de laboratoriumtechnici. De uitkomsten van het voorgaande NKI-onderzoek waren reden om ook voor longkanker een werkhypothese op te stellen, met de verwachting een verhoogde incidentie van longkanker te vinden. Mogelijk zou blootstelling aan organische oplosmiddelen (zoals benzeen) in het verleden de oorzaak zijn.

Bij het incidentieonderzoek 1989-2003 werd voor mannelijke laboratoriummedewerkers een SIR gevonden van 0,8 (95% BI: 0,6-1,0). Deze is dus ongewijzigd ten opzichte van de SMR van het voorgaande onderzoek. De SIR van de mannelijke leden van de controlegroep ligt op 0,5 (95% BI:

0,2-0,9). Het verschil tussen mannelijke laboratoriummedewerkers en controlegroep is dus in de loop van de tijd afgenomen.

Waarschijnlijk betekent dit dat het relatieve risico voor longkanker eveneens is afgenomen. De bepaling van het relatieve risico m.b.v. Cox regressie valt echter buiten het bestek van dit afstudeerverslag.

Bij dit onderzoek is de SIR voor vrouwen overigens gelijk voor labmedewerkers en controlegroep: 0,5.

Roken is een belangrijke *confounder* (verstorende variabele) voor longkanker. Tabel 8.1 geeft de uitkomsten weer van een in 1997 gehouden enquête naar de rookgewoonten van de onderzochte populaties.

	----- mannen -----		----- vrouwen -----	
	labwerkers	controle	labwerkers	controle
niet-roker	51%	55%	55%	47%
Roker	13%	13%	16%	16%
ex-roker	36%	32%	29%	37%

**Tabel 8.1** Resultaten medewerkerenquête NKI 1997 over rookgewoonten

De rokerspercentages (mannen 13%, vrouwen 16%) liggen laag ten opzichte van het percentage actieve rokers in de bevolking. Van de Nederlandse bevolking rookte in 1997 ca. 39% van de mannen en 32% van de vrouwen. Aangezien ca. 90% van de longkankergevallen aan roken toegeschreven moet worden (King RJB, (2000)), zou op grond van het rookgedrag in 1997 een lagere SIR dan 0,8 voor mannen verwacht worden. Uiteraard dient o.a. ook met het rookgedrag vóór 1997 rekening gehouden te worden (zie de relatief hoge percentage ex-rokers in tabel 8.1). Verder zijn ook duur en frequentie van het roken belangrijk; verder is rookgedrag afhankelijk van de leeftijd.

Een suggestie voor nader onderzoek is, het rookgedrag van alle longkanker incidentiegevallen in kaart te brengen om te bezien of het percentage niet-rokers en ex-rokers bij (mannelijke) laboratoriummedewerkers significant verhoogd is t.o.v. longkankerpatiënten uit de algehele bevolking (*case-control* onderzoek). Wellicht kan op deze wijze een verhoogd risico op longkanker door beroepsmatige blootstelling aan carcinogene agentia in het laboratorium aangetoond worden.

Een verhoogd risico van laboratoriummedewerkers op longkanker ten opzichte van de Nederlandse bevolking is niet aangetoond, zodat de werkhypothese niet wordt bevestigd.

### 8.2.5 Borstkanker

Rachet B *et al.* (2000) hebben enkele onderzoeken aangetroffen waarbij een verhoging van het risico op borstkanker bij vrouwelijke laboratoriummedewerkers werd gevonden, maar bij de meeste studies werd niet gecorrigeerd voor de *confounders* die het risico sterk beïnvloeden. Borstkanker komt meer voor in de hogere sociaal-economische klassen omdat daar de leeftijd van de vrouw bij de geboorte van het eerste kind hoog ligt en het aantal kinderen laag is. Rachet B *et al.* vermelden in hun artikel een aantal chemische agentia (zoals benzeen en ethyleenoxide) waarvoor is aangetoond dat deze bij proefdieren borstkanker kunnen veroorzaken.

Kauppinen T *et al.* (2003) vonden voor (vrouwelijke) Finse laboratoriummedewerkers een SIR van 1,14 (95% BI: 0,88-1,45), terwijl voor Israëlische labmedewerkers een SIR van 1,20 (0,95-1,49) werd gevonden (Shaham J *et al.*, 2003a). Bij het laatstgenoemde onderzoek werd een significante verhoging van het risico aangetoond indien een *follow-up* duur van 20 jaar of meer afzonderlijk werd geanalyseerd (SIR: 1,67 (95% BI: 1,22-2,24)). Bij Zweedse laboratoriummedewerkers werden bij de uitgevoerde analyses geen significante verhogingen gevonden (Wennborg H *et al.* (2001)), evenals bij Franse laboratoriummedewerkers (Guseva Canu I *et al.* (2007)).

Van Barneveld berekende bij het vorige Nederlandse onderzoek een SMR van 0,7 (95% BI: 0,4-1,2) voor vrouwelijke labmedewerkers. Voor de controlegroep gold een SMR van 0,9 (95% BI: 0,3-2,4).

Het incidentieonderzoek 1989-2003 resulteerde in significant verhoogde SIRs voor zowel de vrouwelijke labmedewerkers als de controlegroep: 1,3 (95% BI: 1,1-1,6) resp. 1,7 (95% BI: 1,2-2,4). Bij de uitsplitsing naar follow-up duren (zie tabel 7.7) zijn de hoogste SIRs te vinden in de categorieën “20-29 jaar” en “> 30 jaar”. De SIRs van de controlegroep zijn het hoogste.

Het aantal voldragen zwangerschappen is één van de *confounders* voor borstkanker. In tabel 8.2 worden enkele uitkomsten m.b.t. (voldragen) zwangerschappen uit de NKI medewerkerenquête (1997) weergegeven. De vragen werden beantwoord door 508 vrouwen die in laboratoria werkten en door 191 vrouwen die behoorden tot de controlegroep.

	labwerkers	controlegroep
- nooit zwanger geweest	29%	31%
- min. 1x zwanger geweest	71%	69%
gem. leeftijd eerste voldragen zwangerschap	27,3	25,9
aantal voldragen zwangerschappen:		
- geen	2%	7%
- 1	18%	13%
- 2	53%	52%
- 3	19%	23%
- meer dan 3	7%	6%

**Tabel 8.2** Uitkomsten vragen over zwangerschappen, medewerkerenquête NKI (1997)

Uit tabel 8.2 blijkt dat er (in 1997) slechts geringe verschillen waren tussen de uitkomsten van laboratoriummedewerkers en controlegroep. Aangezien de meerderheid van de personen van beide cohorten tot de hogere sociaal-economische klassen behoort, is het aannemelijk dat het risico op borstkanker hoger ligt dan gemiddeld. Interessant is, dat de gemiddelde leeftijd van de vrouw bij de geboorte van het eerste kind bij de laboratoriummedewerkers iets hoger ligt dan bij de controlegroep hetgeen een hoger risico op borstkanker impliceert. De uitkomsten van het onderzoek zijn hier echter niet mee in overeenstemming. Aangezien de SIR van de controlegroep aanzienlijk (niet-significant) hoger is dan die van de vrouwelijke labmedewerkers, kan niet geconcludeerd worden dat de laatste groep een beroepsmatig risico op borstkanker loopt door het omgaan met carcinogene agentia.

### 8.2.6 Leverkanker

Bij hun review van 45 epidemiologische onderzoeken hebben Rachet B *et al.* (2004) geen verhoogd risico op leverkanker aangetroffen. De onderzoekers noemen dit verrassend, aangezien laboratoriummedewerkers besmet zouden kunnen worden met hepatitis B of hepatitis C virussen, met als gevolg een chronische infectie die uiteindelijk leidt tot een levercarcinoom. In aanvulling zijn veel chemische agentia, in ieder geval bij dieren, geassocieerd met leverkanker. Beroepsmatige blootstelling aan trichloorethyleen kan leverkanker veroorzaken (Lynge E. *et al.* (1997)). Rachet B *et al.* (2000) veronderstellen, dat de statistische *power* van veel epidemiologische onderzoeken te gering is om een verhoogd risico op leverkanker te detecteren.

Kauppinen T *et al.* (2003) vonden voor Finse laboratoriummedewerkers een SIR van 0,88 (95% BI: 0,02-4,92). Bij de twee Franse cohorten werden SMRs bepaald van resp. 1,14 (90% BI: 0,31-2,94) en 0,00 (90% BI: 0,00-2,42) (Guseva Canu I *et al.* (2007)).



In het voorgaande NKI onderzoek werden door Van Barneveld *et al.* niet-significant verhoogde SMRs voor leverkanker bij laboratoriummedewerkers gevonden: voor mannen 1,6 (95% BI: 0,2-5,9), voor vrouwen 2,8 (95% BI: 0,1-15,5). De verhoudingsgetallen zijn gebaseerd op twee overlijdensgevallen bij mannen en één bij vrouwen. Het verwachte aantal overlijdensgevallen was voor mannen resp. vrouwen: 1,3 en 0,4.

Het incidentieonderzoek leverde een significant verhoogde SIR op voor vrouwelijke laboratoriummedewerkers: 8,8 (95% BI: 2,4-22,6), gebaseerd op vier gevallen. Voor mannen is het risico niet-significant verhoogd, SIR 1,8 (95% BI: 0,4-5,3). De berekening voor de mannen is gebaseerd op drie gevallen. Wanneer mannen en vrouwen gecombineerd worden, is de resulterende SIR statistisch significant verhoogd (3,3; 95% BI: 1,3-6,8). De incidentiegevallen zijn nader onder de loep genomen. Zie tabel 8.3 voor een overzicht van de belangrijkste kenmerken van de patiënten.

### Leverkanker incidenties labmedewerkers

No.	Instituut	Geslacht M/V	geboorte- jaar	Jaar indienst- treding	Functie	Leeftijd incidentie	Topografie	Morfologie
1	A	V	1922	1960	schoonmaakster	81	Lever primair	Hepatocellulair carcinoom NNO
2	A	V	1910	1963	lab onderst. pers./ spoeler	83	Intrahepatische galwegen	Neoplasma NNO
3	A	V	1934	1962	lab onderst. pers./ spoeler	66	Intrahepatische galwegen	Neoplasma NNO
4	A	M	1915	1960	lab onderst. pers./ spoeler	75	Lever primair	Hepatocellulair carcinoom NNO
5	A	V	1929	1964	lab onderst. pers./ spoeler	61	Lever primair	Geen microscopische bevestiging
6	B	M	1931	1960	wet. medewerker	69	Intrahepatische galwegen	Cholangiocarcinoom
7	B	M	1936	1967	universitair hoofdmedewerker	62	Lever primair	Neoplasma NNO

**Tabel 8.3** Kenmerken leverkankerincidenties in cohort laboratoriummedewerkers

Opvallend is, dat patiëntno.1-5 allen bij hetzelfde instituut werkzaam waren in de functie schoonmaakster of spoeler. Dit zou kunnen wijzen op een hepatitis B (of hepatitis C) infectiebron bij het betreffende instituut, waarna chronische infectie bij de betreffende personen resulteerde in levercirrose en uiteindelijk in een levercarcinoom. De infectiebron betrof mogelijk een zieke collega; mogelijk vond de besmetting plaats door virussen die in het betreffende laboratorium bij het onderzoek werden gehanteerd. Overigens worden in Nederland slechts in enkele laboratoria HBV (Hepatitis B) en HCV (Hepatitis C) virussen gebruikt, zie tabel 5.8 in hoofdstuk 5.

Tabel 8.3 maakt echter ook duidelijk, dat het risico op leverkanker wellicht is overschat. De morfologie omschrijving van patiëntno.'s 2, 3, 5 en 7 ("Neoplasma NNO" c.q. "Geen microscopische bevestiging") sluit niet uit, dat bij deze patiënten levermetastasen zijn aangezien voor primaire tumoren. Metastasen in de lever komen zeer vaak voor (King RJB (2000)).

#### 8.2.7 Sarcomen (*soft tissue*)

Slechts zeer sporadisch wordt in epidemiologische artikelen over het beroepsmatige kankerrisico van laboratoriummedewerkers gerapporteerd over sarcomen. Dit wordt veroorzaakt door de zeldzaamheid van deze ziekte alsmede de heterogeniteit van de typen sarcomen die de classificatie ernstig bemoeilijkt (Olsson H., 2004). Zo wordt in het reviewartikel van Rachet B *et al.* (2000) geen aandacht besteed aan sarcomen.

Kauppinen T *et al.* (2003) vonden geen incidentiegevallen in hun cohort Finse laboratoriummedewerkers (het totaal aantal incidenties in het cohort bedroeg 174). Bij Israëlische labmedewerkers werden 2 gevallen gesignaleerd (Shaham J *et al.*, 2003)). Dit leidde tot een SIR van 1,04 (95% BI: 0,13-3,75) voor mannen en vrouwen gecombineerd.

In het artikel van Barneveld TA van *et al.* (2004) betreffende Nederlandse laboratoriummedewerkers wordt geen afzonderlijke risicoschatting gegeven voor sarcomen. In tabel 2 van het artikel worden de

overlijdensgevallen door sarcomen onder *Ill defined and unspecified sites (195-199)* meegenomen. De SMRs voor deze categorie zijn niet verhoogd voor laboratoriummedewerkers; voor de mannen van de controlegroep is er sprake van een niet-significante verhoging.

Het incidentieonderzoek resulteerde voor zowel mannelijke als vrouwelijke laboratoriummedewerkers in verhoogde SIRs voor sarcomen; voor de geslachten gecombineerd is de SIR significant verhoogd: 2,4 (95% BI: 1,1-4,5), gebaseerd op 9 gevallen. Opgemerkt moet worden, dat ook de SIR voor de controlegroep verhoogd is, met de kanttekening dat dit geen statistisch significante verhoging betreft: 1,7 (95% BI: 0,2-6,1), voor mannen en vrouwen samen. In tabel 8.4 zijn de kenmerken (incl. morfologiecodes en –omschrijvingen) van de sarcoom gevallen opgenomen.

#### Incidenties sarcomen (weke delen)

No.	geslacht (m/v)	lab/controle	morfologie code	Omschrijving
1	m	lab	8830	Maligne fibreus histiocytoom (MFH)
2	m	lab	8852	Myxoid liposarcoom
3	m	lab	8890	Leiomyosarcoom NNO
4	m	lab	9181	Chondroblastisch osteosarcoom
5	m	lab	9220	Chondrosarcoom NNO
6	v	lab	8850	Liposarcoom NNO
7	v	lab	8855	Gemengd type liposarcoom
8	v	lab	9120	Hemangiosarcoom
9	v	lab	9560	Neurilemmoom
10	m	controle	8800	Sarcoom NNO
11	m	controle	8853	Rondcellig liposarcoom

**Tabel 8.4** Kenmerken incidenties sarcomen bij laboratoriummedewerkers en controlegroep

Olsson H. (2004) noemt een aantal mogelijke risicofactoren voor sarcomen, zoals blootstelling aan chemische agentia zoals arseenverbindingen, herbiciden, alkylerende stoffen, dioxine en chloorfenol, radioactieve agentia (ioniserende straling) en virussen (HIV en het humaan herpesvirus type 8). Er is echter nog veel onbekend of controversieel m.b.t. de etiologie van sarcomen. Laboratoriumpersoneel kan mogelijk blootgesteld worden aan één of meer van de genoemde carcinogene agentia. Gezien de uitkomsten van het epidemiologisch onderzoek kan een verhoogd risico op sarcomen voor labmedewerkers niet uitgesloten worden.

#### 8.2.8 Overige

De gevonden verhoogde SIRs bij *ureter* (vrouwelijke labmedewerkers) en centraal zenuwstelsel, overig (*Centr.nerv.sys, other/NOS*) (beide geslachten) zijn in beide gevallen op slechts twee incidenties gebaseerd. Aangezien buitenlands onderzoek niet wijst op een mogelijk beroepsmatig risico op deze kankersoorten voor labmedewerkers, worden aan de verhoogde incidenties geen conclusies verbonden. Waarschijnlijk gaat het om toevalsbevindingen.

Bij de verhoogde SIRs voor huidtumoren (zowel melanomen als niet-melanomen) valt op, dat behalve bij de labmedewerkers ook (niet-significant) verhoogde SIRs bij de controlegroep voorkomen. Dit maakt het onwaarschijnlijk, dat de extra gevallen bij de labmedewerkers toegeschreven zouden moeten worden aan de beroepsmatige blootstelling aan carcinogene agentia.

Opmerkelijk is de significante verhoging bij de verzamelgroep hematolymfopoietisch systeem bij follow-up duren vanaf 30 jaar bij labmedewerkers (zie tabel 7.7). Voor alle follow-up duren tezamen

is het risico echter nauwelijks verhoogd (SIR 1,1; 95% BI: 0,8-1,5), terwijl bij de controlegroep eveneens een verhoogd risico wordt waargenomen bij follow-up duren  $\geq 30$  jaar (niet significant). Dit alles maakt het onwaarschijnlijk dat het risico voor deze vormen van kanker bij labmedewerkers als gevolg van beroepsmatige blootstelling verhoogd is.

### 8.3 Sterkte/ zwakte analyse

Hierna worden de sterke punten van het uitgevoerde epidemiologische onderzoek toegelicht.

- **Gebrek aan selectie bias**  
De selectie van de betrokken instituten is gedaan zonder voorkennis over mogelijk gevaarlijke werkomstandigheden. Ook was het niet zo, dat bezorgdheid over de gezondheidstoestand van de werknemers van deze instituten (bijvoorbeeld de aanwezigheid van een zgn. kankercluster) aanleiding was een epidemiologisch onderzoek te starten. De betrouwbaarheid en de volledigheid van de persoonsgegevens is tijdens het voorgaande NKI-onderzoek gecontroleerd en in orde bevonden (Barneveld TA van *et al.* (2004)). Het is dus onwaarschijnlijk dat selectie bias is opgetreden.
- **Grote betrouwbaarheid diagnoses**  
Het onderzoek naar het kankerrisico is gebaseerd op incidentiegegevens in plaats van overlijdensgevallen. Incidentiegegevens verdienen de voorkeur: Rachet B *et al.* (2000) benadrukken dat de doodsoorzaken zoals vermeld op overlijdensakten niet voor alle vormen van kanker betrouwbaar zijn. In de toelichting bij het incidentiebestand gaf de Kankerregistratie aan, dat 96% van de diagnoses bevestigd zijn door histologisch of hematologisch/ cytologisch onderzoek. Dit waarborgt dat de bij het onderzoek gehanteerde incidentiegegevens zeer betrouwbaar zijn.  
Naast de hogere betrouwbaarheid heeft het gebruik van incidentiegegevens tevens het voordeel, dat de aantallen groter zijn dan bij sterfte, zodat de statistische *power* van het onderzoek wordt verhoogd. Bovendien treden incidenties eerder op dan sterfgevallen. Dit is van belang als de latentietijd lang is.
- **Lange follow-up periode**  
De gemiddelde *follow-up* duren voor labmedewerkers en controlegroep waren per ultimo 2003 resp. 26,1 jaar en 23,3 jaar. Door de lange latentieperiode van kanker waarborgt een lange *follow-up* periode dat mogelijk verhoogde risico's op kanker aan het licht komen.
- **Blootstellinggegevens**  
Volgens Rachet B *et al.* (2000) kon geen enkele studie de blootstelling van labmedewerkers kwantificeren. Bij de meeste onderzoeken ontbraken zelfs de gegevens over de blootstelling aan de diverse carcinogene agentia volledig. De uitkomsten van de in 1997 gehouden NKI enquêtes (onder labmedewerkers en laboratoriumhoofden) maakten het bij dit onderzoek wel mogelijk een kwalitatieve beschrijving van de blootstelling van laboratoriummedewerkers te geven.
- **Interne referentiegroep**  
Door het optreden van het *healthy worker effect* kunnen bepaalde risico's onopgemerkt blijven. Doordat het bij dit onderzoek mogelijk was een vergelijking te maken met een interne (niet-blootgestelde) referentiegroep, kon de invloed van mogelijke *confounders* geëlimineerd worden. De uitgevoerde Cox regressie valt echter buiten het bestek van dit afstudeerverslag. Daarvoor wordt verwezen naar het eindverslag van Marijke Scholten.

Het onderzoek heeft twee zwakke punten:

- **Gehanteerde incidentiecijfers**  
De programmatuur waarmee de persoonsjarenanalyse werd uitgevoerd hanteerde de incidentiefrequenties van de Nederlandse bevolking, bijgewerkt tot en met het jaar 2000.

Aangezien de analyse doorloopt t/m 2003 was een update van de incidentiefrequenties door het NKI gepland, doch dit kon niet tijdig gerealiseerd worden. Hoewel het gebruik van de meest actuele incidentiefrequenties de voorkeur verdient, is het effect op de uitkomsten waarschijnlijk gering.

- Emigratie

Uit het vorige NKI onderzoek is bekend, dat per 31.12.1994 totaal 503 deelnemers waren geëmigreerd; dit is ongeveer 5% van het gehele cohort (Barneveld TA van *et al.* (2004)). In principe eindigt de *follow-up* periode voor de geëmigreerde deelnemers op de emigratiedatum, aangezien daarna voor deze mensen geen meldingen van overlijden of kankerincidentie meer zijn te verwachten. Aangezien het CBG niet over informatie over emigratie beschikte, is over emigraties in het cohort na 1994 niets bekend. Het is dus mogelijk, dat van een aantal geëmigreerde deelnemers van het cohort geen incidentie- en/of overlijdensmelding is ontvangen. Dit zou zowel laboratoriummedewerkers als leden van de controlegroep kunnen betreffen. Het voorgaande betekent, dat de vermelde SIRs en SMRs in dit afstudeerverslag mogelijk iets onderschat zijn.

Een koppeling met de gemeentelijke basisadministraties was nodig geweest om informatie over emigratie te verkrijgen.

## 9. Conclusies en aanbevelingen voor verder onderzoek

Het uitgevoerde epidemiologisch onderzoek wees niet op verhoogde risico's van pancreaskanker, Non-Hodgkin's lymfoom, maligne hersentumoren of longkanker van de labmedewerkers in vergelijking met de Nederlandse bevolking. De vier werkhypothesen (die een verhoogd risico voor de vier genoemde kankersoorten veronderstelden), die a priori werden opgesteld op basis van de resultaten van andere onderzoekers (Rachet B *et al.* (2000), Barneveld TA van *et al.* (2004)) konden dus niet bevestigd worden.

Bij het uitgevoerde incidentieonderzoek werd een duidelijk *healthy worker effect* zichtbaar bij de mannen. Bij vrouwen zijn echter (niet-significant) verhoogde SIRs voor alle kankersoorten gevonden, zowel bij labmedewerkers als controlegroep. Deze verhoogde SIRs bij vrouwen worden veroorzaakt door een verhoogde incidentie van borstkanker. Een verhoogd risico op borstkanker is enkele keren gevonden in buitenlands onderzoek (Rachet B *et al.* (2000)); borstkanker komt vooral voor in de hogere sociaal-economische klassen. Het risico op borstkanker wordt beïnvloed door factoren zoals de leeftijd van de vrouw bij de geboorte van het eerste kind en het aantal kinderen. Aangezien de SIR van de controlegroep hoger is dan die van de vrouwelijke labmedewerkers, kan niet geconcludeerd worden dat de laatste groep een beroepsmatig risico op borstkanker loopt door het omgaan met carcinogene agentia.

De in 1997 gehouden NKI-enquêtes leiden tot de conclusie dat laboratoriummedewerkers een zeer groot assortiment aan chemische, radioactieve en biologische agentia hanteren. Van een aantal van deze agentia staan de carcinogene eigenschappen voor mensen onomstotelijk vast. Ondanks de getroffen veiligheidsmaatregelen blijft het mogelijk, dat laboratoriumpersoneel blootgesteld wordt aan carcinogene agentia. In de meeste beschreven gevallen (uitzondering vormen de prikincidenten) gaat het om blootstellingen aan relatief lage concentraties. Hoewel het uitgevoerde epidemiologische onderzoek niet wijst op grote risico's voor laboratoriummedewerkers moet het belang onderstreept worden van het strikt opvolgen van de voorgeschreven veiligheidsmaatregelen. Ook een goede opleiding voor laboratoriummedewerkers is zeer belangrijk.

De gevonden verhoogde incidentie van leverkanker wijst mogelijk op een hepatitis B (of hepatitis C) infectiebron bij één van de betrokken onderzoeksinstituten, aangezien vijf van de zeven patiënten daar werkzaam waren in de functie schoonmaakster of spoeler. De morfologiecodes van de betreffende patiënten sluit echter bij drie patiënten van het betreffende instituut niet uit, dat het om levermetastasen gaat in plaats van primaire tumoren. Ook één van de twee andere gevallen is onzeker. Wellicht is dus het risico op leverkanker overschat.

Op grond van het rookgedrag in 1997 (medewerkerenquête) zou een lagere SIR voor longkanker dan 0,8 voor mannelijke laboratoriummedewerkers verwacht worden. Uiteraard dient o.a. ook met het rookgedrag vóór 1997 rekening gehouden te worden; er is een relatief hoog percentage ex-rokers in het cohort.

Twee suggesties voor nader onderzoek naar longkanker bij laboratoriummedewerkers:

- een *follow-up* studie waarbij nauwkeurig gecorrigeerd wordt voor rookgewoonten. Omdat laboratoriummedewerkers significant minder roken dan de gemiddelde bevolking ligt de longkankerincidentie ook lager. Door nauwkeurig het rookgedrag van beide populaties in kaart te brengen kan beoordeeld worden of labmedewerkers een extra risico op longkanker lopen door de blootstelling aan carcinogene agentia.
- een *case-control* onderzoek om te bezien, of het percentage niet-rokers bij (mannelijke) laboratoriummedewerkers significant verhoogd is t.o.v. longkankerpatiënten uit de gehele bevolking. Zou het percentage niet-rokers onder de laboratoriummedewerkers significant verhoogd zijn dan zou dit wijzen op een beroepsmatig risico op longkanker. Een probleem bij dit onderzoek zou zijn, dat vele longkankerpatiënten inmiddels overleden zijn. Een

alternatieve opzet zou zijn, per geval ca. drie controlepersonen uit het cohort te zoeken en uitvoerig navraag te doen naar rookgewoonten en beroepsfactoren.

Slechts zeer sporadisch wordt in epidemiologische artikelen over het beroepsmatige kankerrisico van laboratoriummedewerkers gerapporteerd over sarcomen (weke delen tumoren of *soft tissue*). Dit wordt veroorzaakt door de zeldzaamheid van deze ziekte alsmede de heterogeniteit van de typen sarcomen die de classificatie ernstig bemoeilijkt (Olsson H., 2004). Zo wordt in het reviewartikel van Rachet B *et al.* (2000) geen aandacht besteed aan sarcomen.

De laatste jaren is de diagnostiek sterk verbeterd. Het incidentieonderzoek resulteerde voor zowel mannelijke als vrouwelijke laboratoriummedewerkers in verhoogde SIRs voor sarcomen; voor de geslachten gecombineerd was de SIR significant verhoogd: 2,4; 95% BI: (1,1-4,5), gebaseerd op 9 gevallen.

Op grond van deze resultaten kan een verhoogd risico voor labmedewerkers niet worden uitgesloten. Juist omdat in het verleden (noodgedwongen) weinig aandacht is geweest voor deze ziekte, is het aan te bevelen bij toekomstig epidemiologisch onderzoek naar laboratoriummedewerkers wél te focussen op sarcomen.

De centrale vraag van het afstudeeronderzoek was, of laboratoriummedewerkers door hun omgang met risicovolle stoffen (en andere agentia) een verhoogd risico op kanker lopen. Dat is niet aangetoond: het uitgevoerde onderzoek wijst niet op grote beroepsmatige risico's op kanker voor laboratoriummedewerkers, terwijl – in vergelijking met veel andere onderzoeken – geanalyseerd kon worden met een zeer lange follow-up periode. Door de zeldzaamheid van veel soorten kanker komen in de cohorten gewoonlijk slechts één of enkele gevallen voor. Dit beperkt de statistische *power* van het epidemiologisch onderzoek. Het blijft echter mogelijk, dat labmedewerkers bepaalde risico's lopen die te klein zijn om te detecteren met het huidige epidemiologisch onderzoek. Het is de vraag of het dan om relevante risicoverhogingen gaat.

Gezien de grote hoeveelheid verschillende agentia waarmee labpersoneel werkt en de moeilijk in te schatten effectiviteit van de veiligheidsmaatregelen, blijft het lastig te beoordelen aan welke carcinogene agentia labmedewerkers daadwerkelijk blootgesteld worden. De suggestie van Rachet B *et al.* (2000), om onderzoek naar *biomarkers* te doen zou meer licht kunnen werpen op mogelijke blootstellingen. Toekomstig onderzoek zou zich tevens moeten richten op het kwantificeren van de expositie. Het onderzoek van Guseva Canu I *et al.* (2007) is een veelbelovende stap in die richting. Een eerste stap is het verdelen van het cohort laboratoriummedewerkers in subgroepen die blootgesteld zijn aan carcinogene agentia IARC 1, 2A, etc. Bij het eindonderzoek was dit niet goed mogelijk omdat de vragenlijsten slechts door een klein deel van de laboratoriummedewerkers zijn ingevuld.

Voor het onderhavige cohort zou men in de toekomst een update uit kunnen voeren om de *follow-up* duur verder te verhogen. Door de lange latentietijd zijn mogelijke risico's van DNA recombinant werkzaamheden op dit moment nog niet goed zichtbaar. Naar aanleiding van de gevonden leverkanker gevallen zou men tevens afzonderlijke risicoschattingen kunnen maken voor het beroep schoonmaker/spoeler.

## 10. Literatuur

- Apostoli P, Lucchini R, Alessio L (1996), Proposal of a method for identifying exposure to hazardous chemicals in biomedical laboratories, *Clinica Chimica Acta* 256: 75-86.
- Arrighi HM, Hertz-Picciotto I (1994), The evolving concept of the healthy worker survivor effect, *Epidemiology* 5(2): 189-196.
- Barneveld TA van, Leeuwen FE van (1994), *Arbeidsomstandigheden in biologische onderzoekslaboratoria: het risico op kanker*, Sdu Uitgeverij, Den Haag.
- Barneveld TA van, Sasco AJ, Leeuwen FE van (2004), A cohort study of cancer mortality among Biology Research Laboratory workers in The Netherlands, *Cancer Causes and Control* 15: 55-66.
- Belli S, Comba P, De Santis M, Grignoli M, Sasco AJ (1992), Mortality study of workers employed by the Italian National Institute of Health, 1960-1989, *Scandinavian journal of work, environment & health* 18(1): 64-67.
- Blair A, Kazerouni N (1997), Reactive chemicals and cancer, *Cancer Causes and Control* 8: 473-490.
- Brown TP, Paulson J, Pannett B, *et al.* (1996), Mortality pattern among biological research laboratory workers, *The British journal of cancer* 73(9): 1152-1155.
- Carpenter L, Beral V, Roman E, Swerdlow AJ, Davies G (1991), Cancer in laboratory workers, *Lancet* 338(8774): 1080-1081.
- Cauteren H van, Kok TMCM de, Schooten F-J van (1996), Introduction to carcinogenesis (H12) en Cancer risk evaluation (H13), in: Niesink RJM, Vries J de, Hollinger MA (red.), *Toxicology: principles and applications*, CRC Press LLC, Boca Raton, Florida.
- Cordier S, Mousel ML, Le Goaster C, *et al.* (1995), Cancer risk among workers in biomedical research, *Scandinavian journal of work, environment & health* 21(6): 450-459.
- Daly L, Herity B, Bourke GJ (1994), An investigation of brain tumours and other malignancies in an agricultural research institute, *Occupational and environmental medicine* 51(5): 295-298.
- Divine BJ, Hartman CM, Wendt JK (1999a), Update of the Texaco mortality study 1947-93: part I. Analyses of overall patterns of mortality among refining, research, and petrochemical workers, *Occupational and environmental medicine* 56:167-173.
- Divine BJ, Hartman CM, Wendt JK (1999b), Update of the Texaco mortality study 1947-93: part II. Analyses of specific causes of death for white men employed in refining, research, and petrochemicals, *Occupational and environmental medicine* 56:174-180.
- Dosemeci M, Alavanja M, Vetter R, Eaton B, Blair A (1992), Mortality among laboratory workers employed at the US Department of Agriculture, *Epidemiology* 3(3): 258-262.
- Friebe A (1902), Demonstration eines canceroid des rechten handrückens, das sich nach langdauernder einwirkung von röntgenstrahlen entwickelt hatte. *Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen* 1902; 6:106.

Guseva Canu I, Rogel A, Samson E, Benhamou S, Laplanche A, Tirmarche M (2007), Cancer mortality risk among biology research workers in France: first results of two retrospective cohorts studies, *International archives of occupational and environmental health* 2007 Oct 10 (Epub ahead of print).

Huizingh E (2002), *Inleiding SPSS 11 voor Windows*, Sdu Uitgevers bv, Den Haag.

International Agency for Research on Cancer (2007), Agents reviewed by the IARC monographs, Volumes 1-96 (last updated: 30 March 2007), <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/Listagentsalphorder.pdf>.

Kauppinen T, Pukkala E, Saalo A, Sasco AJ (2003), Exposure to chemical carcinogens and risk of cancer among Finnish laboratory workers, *American journal of Industrial Medicine* 44: 343-350.

King RJB (2000), *Cancer Biology (Second edition)*, Pearson Education Limited, England

Kiviniitty K, Nasman P, Leppaluoto J (1984), Accumulation of <sup>125</sup>I in the thyroid glands of laboratory workers, *Health Physics* 46: 234-236.

Lambert B, Lindblad A (1980), Sister chromatid exchange and chromosome aberrations in lymphocytes of laboratory personnel, *Journal of Toxicology and Environmental Health* 6: 1237-1243.

Lynge E, Anttila A, Hemminki K (1997), Organic solvents and cancer, *Cancer Causes and Control* 8(3): 406-419.

Modan B, Blumstein Z, Luxenburg O, Novikov I, Shemer J (1996), A potential risk of cancer in a central laboratory, *Statistics in Medicine* 15: 759-763.

Narod SA, Neri L, Risch HA, Raman S (1988), Lymphocyte micronuclei and sister chromatid exchanges among Canadian federal laboratory employees, *American Journal of Industrial Medicine* 14: 449-456.

Narod SA, Neri L, Risch HA, Raman S (1988), Lymphocyte micronuclei and Sister Chromatid Exchanges among Canadian federal laboratory employees, *American Journal of Industrial Medicine* 14: 449-456.

Olsson H (2004), An updated review of the epidemiology of soft tissue sarcoma, *Acta Orthopaedica Scandinavica* (Suppl 311) 75: 16-20.

Pike RM (1978), Past en present hazards of working with infectious agents, *Archives of pathology and laboratory medicine* 102(7):333-336.

Rachet B, Partanen T, Kauppinen T, Sasco AJ (2000), Cancer risk in laboratory workers: an emphasis on biological research, *American journal of Industrial Medicine* 38(6):651-665.

Roscoe RJ, Deddens JA, Salvan A, Schnorr TM (1995), Mortality among Navajo Uranium Miners, *American Journal of Public Health* 85(4): 535-540.

Rutty GN, Honavar M, Doshi B (1991) Malignant glioma in laboratory workers, *Journal of Clinical Pathology* 44(10): 868-869.

Shaham J, Gurvich R, Kneshet Y (2003a), Cancer incidence among laboratory workers in biomedical research and routine laboratories in Israel: Part I – The cohort study, *American Journal of Industrial Medicine* 44: 600-610.



Shaham J, Gurvich R, Kneshet Y (2003b), Cancer incidence among laboratory workers in biomedical research and routine laboratories in Israel: Part II – Nested Case-control study, *American Journal of Industrial Medicine* 44: 611-626.

Stark AA (1991), Cancer hazards in the recombinant laboratory, *Occupational Medicine* 6(2): 311-321.

Sturmans F (1982), *Epidemiologie: theorie, methoden en toepassing* (3<sup>e</sup> druk), Dekker & van de Vegt, Nijmegen.

Vandenbroucke JP, Hofman A (1999), *Grondslagen der epidemiologie* (6<sup>e</sup> druk), Elsevier/Bunge, Maarssen.

Walrath J, Li FP, Hoar SK, Mead MW, Fraumeni JF, Jr (1985), Causes of death among female chemists, *American Journal of Public Health* 75(8): 883-885.

Wennborg H, Yuen J, Axelsson G, Ahlbom A, Gustavsson P, Sasco AJ (1999), Mortality and cancer incidence in biomedical laboratory personnel in Sweden, *American Journal of Industrial Medicine* 35(4): 382-389.

Wennborg H, Yuen J, Nise G, Sasco AJ, Vainio H, Gustavsson P (2001), Cancer incidence and work place exposure among Swedish biomedical research personnel, *International archives of occupational and environmental health* 74: 558-564.

WUR (Wageningen Universiteit en Researchcentrum) (2007), *Veiligheidsvoorschriften*, [http://bc.wur.nl/NR/rdonlyres/F88EFD07-C719-40C5-8953-5A20E2FEC598/0/5 Veiligheidsvoorschriften.doc](http://bc.wur.nl/NR/rdonlyres/F88EFD07-C719-40C5-8953-5A20E2FEC598/0/5%20Veiligheidsvoorschriften.doc) (website bezocht op 01.10.2007).

Yin SN *et al.* (1996), A cohort study of cancer among benzene-exposed workers in China: overall results, *American Journal of Industrial Medicine* 29: 227-235.

Zielhuis GA, Heydendaal PHJM, Maltha JC, Riel PLCM van (1995), *Handleiding medisch-wetenschappelijk onderzoek* (4e druk), Elsevier gezondheidszorg, Maarssen.

## BIJLAGE 1: Conversietabel morfologiecodes

Onderstaande tabel is gebruikt om de incidentiecodes volgens het systeem ICD-O-3 om te zetten naar ICD-10 (*ICD: International Classification of Diseases; ICD-O: idem, de toevoeging “O” staat voor Oncology*).

ICD-10 codering	Omschrijving	Morfologiecodes
C43	Skin, melanoma	8720-8780
C45	Mesothelioma	9050-9053
C46	Kaposi's sarcoma	9140
C49	Soft tissue	8800-8831, 8840-8920, 8990-8991, 9040-9049, 9120-9132, 9150-9240, 9251, 9540-9581
C81	Hodgkin's disease	9650-9667
C82-C85	Non-Hodgkin's lymphoma	9590-9595, 9670-9677, 9680-9723, 9750, 9850
C88	Immunoproliferative disease	9760-9768
C90	Plasma cell tumours	9730-9732
C91-C96	Leukaemia: Acute lymphocytic leukaemia (ALL) Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) Acute non-lymphocytic leukaemia (ANLL) Chronic myeloid leukaemia (CML) Haematolymphopoetic, other	9821, 9826 9823 9801, 9841, 9861, 9866, 9867, 9891, 9910 9863, 9868 9740-9741, 9800, 9802-9820, 9822, 9824-9825, 9827-9840, 9842, 9860, 9862, 9870-9890, 9892-9900, 9930-9970

**Tabel B1.1** Conversietabel van ICD-O-3 naar ICD-10 (m.b.v. morfologiecodes).